



Cristiana Martins Silvestre

Licenciada em Ciências da Engenharia Biomédica

Impacto da Estimulação Cerebral Profunda na Qualidade de Vida de doentes com a doença de Parkinson: perspetivas clínica e económica

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientadora: Doutora Maria Isabel Gomes, Professora
Associada, Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa
Co-orientador: Doutor Mário Miguel Rosa, Professor Auxiliar,
Faculdade de Medicina da Universidade de
Lisboa

Júri

Presidente: Doutor Ricardo Nuno Pereira Verga e Afonso
Vigário, Professor Associado, Faculdade de
Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de
Lisboa
Arguentes: Doutora Luzia Augusta Pires Gonçalves,
Professora Auxiliar, Instituto de Higiene e
Medicina Tropical da Universidade NOVA de
Lisboa
Doutora Maria Isabel Azevedo Rodrigues
Gomes, Professora Associada, Faculdade de
Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de
Lisboa



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Março, 2021



Cristiana Martins Silvestre

Licenciada em Ciências da Engenharia Biomédica

Impacto da Estimulação Cerebral Profunda na Qualidade de Vida de doentes com a doença de Parkinson: perspetivas clínica e económica

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientadora: Doutora Maria Isabel Gomes, Professora
Associada, Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa
Co-orientador: Doutor Mário Miguel Rosa, Professor Auxiliar,
Faculdade de Medicina da Universidade de
Lisboa

Júri

Presidente: Doutor Ricardo Nuno Pereira Verga e Afonso
Vigário, Professor Associado, Faculdade de
Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de
Lisboa
Arguentes: Doutora Luzia Augusta Pires Gonçalves,
Professora Auxiliar, Instituto de Higiene e
Medicina Tropical da Universidade NOVA de
Lisboa
Doutora Maria Isabel Azevedo Rodrigues
Gomes, Professora Associada, Faculdade de
Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de
Lisboa



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Março, 2021

Impacto da Estimulação Cerebral Profunda na Qualidade de Vida de doentes com a doença de Parkinson: perspetivas clínica e económica

Copyright © Cristiana Martins Silvestre, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Para vocês, Pai e Mãe

AGRADECIMENTOS

Não poderia começar de outra forma que não fosse deixar os meus maiores agradecimentos à Professora Doutora Isabel Gomes por me ter guiado. Por toda a orientação, motivação e ajuda que demonstrou ao longo desta caminhada. Não teria conseguido levar esta dissertação a bom porto sem a sua ajuda, muito obrigada Professora. Depois, estender este agradecimento ao Professor Doutor Mário Rosa, porque mesmo com tanto trabalho nunca deixou de me orientar. Agradecer ao Engenheiro João Silva por me ter proporcionado este tema e por toda a disponibilidade e atenção que demonstrou ao longo deste percurso. À Doutora Mariana Rocha e à Doutora Ana Sofia Rodrigues deixo uma palavra de agradecimento, por me terem ajudado na parte clínica a aplicar os questionários e por me integrarem no meio hospitalar.

Agradeço ao meu pai e à minha mãe por toda a confiança que depositaram em mim. Espero que os tenha deixado orgulhosos de mim. Sem vocês e sem o vosso apoio não teria conseguido nada do que tenho hoje. Às minhas avós e às minhas maiores estrelinhas, os meus avôs. Aproveito para agradecer à minha família, aos meus primos, Manel, Roberto, Tomé, David e Tiago, primas, Ana, Sofia, Valentina e Matilde, tios, Zé e Vital e tias Isabel, Lucília e madrinha Isabel por me apoiarem sempre.

Queria agradecer às minhas melhores amigas que me ajudaram a preservar a minha sanidade mental ao longo destes anos, Babi, Inês, Joana, Marta e Sara vocês serão sempre muito importantes para mim. E agradecer à Cláudia, Joana, Fi e Inês, Chico, Parry, Xandinho, Rafael, Diogo, Duarte, Mateus, Bruno, Carolina e Pina. Agradecer ainda a todos os outros meus amigos do secundário. Todos vocês sempre acreditaram nas minhas capacidades e sempre me incentivaram a nunca desistir.

Agradecer ao Rúben, pelo companheirismo, amizade, dedicação e amor. Obrigada por me encorajares sempre, ficar-te-ei sempre grata.

Por último, mas não menos importante, agradecer à casa que a FCT foi durante estes cinco anos e por me acolher de uma forma tão especial. Agradecer também à minha família académica que sempre me acompanhou e sempre me motivou, às minhas afilhadas, madrinha e padrinho e irmãos/irmãs académicas.

Enfim, agradecer a todos os que já cruzaram o meu caminho e que fizeram a pessoa que sou hoje. Este espaço é muito pequeno para deixar o meu obrigado a todos vocês.

Obrigada a tudo e a todos por me fazerem a Cris que sou hoje!

RESUMO

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa comum no mundo, em que um dos seus tratamentos pode passar pela cirurgia de estimulação cerebral profunda. Esta terapêutica produz modificações na qualidade de vida dos doentes, com custos económicos associados. Ao contrário de outros países, em Portugal o estudo do impacto da cirurgia de Parkinson na qualidade de vida e carga sócio-económica ainda não foi publicado. Este tipo de estudo é importante para o Serviço Nacional de Saúde porque permite perceber o benefício clínico e económico da cirurgia. Surge, assim, a necessidade de abordar este tema neste país. Com o objetivo de avaliar a alteração da qualidade de vida dos doentes sujeitos à cirurgia e os custos relacionados com a doença de Parkinson, foram aplicados questionários de qualidade de vida antes e depois da cirurgia, nomeadamente UPDRS-MDS, a doentes seguidos no Hospital de Santa Maria (CHULN). Os dados recolhidos mostraram que a situação da doença de Parkinson em Portugal é semelhante à de outros países referidos na literatura científica. O estudo estatístico permitiu concluir que há diferenças significativas na qualidade de vida dos doentes quando comparado o antes e o depois da intervenção cirúrgica. O estudo económico avaliou a custo-efetividade da intervenção cirúrgica numa perspetiva da sociedade que agrega as perspetivas do doente e do Serviço Nacional de Saúde. Pode-se concluir que a cirurgia melhorou significativamente a qualidade de vida, em termos clínicos, e que o investimento feito neste tratamento é recompensado a longo prazo.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Qualidade de Vida, Custo-Efetividade, Estimulação Cerebral Profunda, Testes Não-Paramétricos, *Bootstrap*.

ABSTRACT

Parkinson's Disease is one of the most common neurodegenerative diseases in the world. One of the treatments for advanced disease can be the surgery known as deep brain stimulation. This therapy modifies patients' quality of life at a cost. In Portugal, the impact of the surgery on patients' quality of life and the socio-economic burden was not public yet, unlike other countries. This type of study is important to the National Health Service because it allows understanding and justifying the clinical and economic benefits of the surgery. Thus, there is a need to address this issue in this country. To assess the change in the quality of life of surgically treated patients and the costs related to PD, quality of life questionnaires were applied before and after surgery, namely UPDRS-MDS, to patients followed at Hospital de Santa Maria. Data showed that the situation of Parkinson's Disease in Portugal was very similar to other countries, as reported in the literature. The statistical study allowed to conclude that there are significant differences in patients' quality of life when compared the before and after surgery. The economic study evaluated the cost-effectiveness of the surgical intervention from society's perspective, which aggregates the individual and National Health Service perspectives. In conclusion, the surgery significantly improved the quality of life clinically and the investment made with this treatment is rewarded in a long term.

Keywords: Parkinson Disease, Quality of Life, Cost-Effectiveness, Deep Brain Stimulation, Non-Parametric Tests, *Bootstrap*.

ÍNDICE

Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xix
Siglas	xxi
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	2
1.2 Estrutura do documento	3
2 Fundamentos Teóricos	5
2.1 A Doença de Parkinson	5
2.1.1 Estimulação Cerebral Profunda	9
2.1.2 Instrumentos e Processamento	12
2.1.3 A Custo-Efetividade	13
2.2 Natureza dos Dados e Abordagem Estatística	15
2.2.1 <i>Missing Values</i>	15
2.2.2 Testes Paramétricos e Testes Não-Paramétricos	16
2.2.3 Como testar a normalidade de uma amostra?	16
2.2.4 Alguns testes paramétricos e não-paramétricos	17
2.2.5 <i>Bootstrap</i>	20
3 Revisão da Literatura	23
3.1 Evidência da melhoria da Qualidade de Vida devido à DBS	23
3.2 DBS: Um tratamento custo-efetivo	28
3.3 Estudo económico da Doença de Parkinson em Portugal	33
4 Materiais e Métodos	35
4.1 Amostra	35
4.1.1 Recolha dos dados	35
4.1.2 Avaliação Clínica	39
4.2 Processamento dos dados clínicos	40
4.3 Análise dos dados clínicos	41
4.3.1 O estudo da distribuição da amostra	41

4.3.2	Aplicação dos testes não paramétricos	42
4.3.3	Estudo com reamostragem	43
4.4	Análise dos dados económicos	44
4.4.1	Recolha dos dados económicos	44
4.4.2	Metodologia	45
4.4.3	TICE	48
5	Resultados	51
5.1	Estatística Descritiva da amostra	51
5.2	Estatística descritiva dos dados clínicos	53
5.2.1	Resultados de cada parte da UPDRS-MDS	55
5.3	Resultados da aplicação dos testes	58
5.3.1	Teste de <i>Shapiro-Wilk</i>	58
5.3.2	Teste de <i>Friedman</i>	59
5.3.3	Teste de <i>Wilcoxon</i>	59
5.4	Resultados do processo de reamostragem	60
5.5	Resultados Económicos	65
5.5.1	Custos Diretos	65
5.5.2	Custos Indiretos	66
5.5.3	TICE	66
6	Discussão e Conclusões	69
7	Considerações Finais	77
7.1	Limitações do estudo	77
7.2	Trabalho Futuro	78
	Bibliografia	79
	Apêndices	87
A	Folheto Informativo e Consentimento Informado	87
B	Informação Suplementar sobre UPDRS-MDS	91
C	Informação Suplementar sobre dados em falta	95
D	Informação Suplementar sobre os resultados do processo de reamostragem	97

LISTA DE FIGURAS

2.1	Esquema do circuito composto pelo córtex, núcleos da base e tálamo em condições normais e com a presença da doença de Parkinson.	7
2.2	Esquema resumo da estimulação cerebral profunda e sistema de estimulação cerebral.	10
2.3	<i>Software</i> de auxílio ao planeamento pré-operatório.	11
3.1	Alterações da parte III da UPDRS-MDS antes da operação e após a operação em diferentes combinações de estimulação e medicação em <i>on</i> e <i>off</i> do estudo de Rabie <i>et al.</i>	27
3.2	<i>Boxplots</i> relativos aos custos totais para o estudo de Meissner <i>et al.</i>	31
3.3	Custos de medicação projetados ao longo de 5 anos para os dois cenários com DBS e sem DBS para o estudo de Charles <i>et al.</i>	32
4.1	Fluxograma que esquematiza o processo de recolha dos dados para a presente dissertação, auxiliando a leitura.	38
4.2	Metodologia a aplicar aos dados para estudar a distribuição dos mesmos. . .	42
5.1	Distribuição do género da amostra.	52
5.2	<i>Boxplots</i> para a amostra inicial com 16 doentes.	54
5.3	<i>Boxplots</i> obtidos da soma das pontuações da UPDRS-MDS para o Total, Total parte I, II e III para o cenário do MTM e para o momento de avaliação pós-cirúrgico.	56
5.4	<i>Boxplots</i> da distribuição das somas de todos os totais da UPDRS-MDS estudados nos três momentos de avaliação.	57
5.5	Histograma com os <i>p-values</i> , resultantes da aplicação do teste de <i>Wilcoxon</i> , aos momentos antes da cirurgia em modo <i>off</i> e <i>on</i> de medicação, às amostras geradas por <i>bootstrap</i> para o Total.	61
5.6	Histograma com os <i>p-values</i> resultantes da aplicação do teste de <i>Wilcoxon</i> aos momentos antes da cirurgia em modo <i>off</i> de medicação e depois da cirurgia às amostras geradas por <i>bootstrap</i> para o Total.	61
5.7	Histograma com <i>p-values</i> resultantes da aplicação do teste de <i>Wilcoxon</i> antes da cirurgia em modo <i>on</i> e depois da cirurgia às amostras geradas por <i>bootstrap</i> para o Total.	62

5.8	Histogramas com <i>p-values</i> resultantes da aplicação do teste de <i>Wilcoxon</i> para o Total III.	64
5.9	Custos da medicação, em €, para as duas perspectivas Individual e do SNS, antes da cirurgia (Pré) e depois da cirurgia (Pós).	66
6.1	Custos diretos antes da DBS para as três perspectivas analisadas.	72
6.2	Comparação de custos entre os parâmetros comuns das três perspectivas analisadas.	73
6.3	Custo anual da medicação sujeitos a três taxas de inflação com e sem DBS.	74
A.1	Primeira página do Folheto Informativo.	88
A.2	Segunda e última página do Folheto Informativo.	89
A.3	Consentimento Informado.	90
C.1	Histogramas relativos ao Total da UPDRS-MDS, ou seja, soma de todas as partes do questionário.	96
D.1	Histogramas com <i>p-values</i> resultantes da aplicação do teste de <i>Wilcoxon</i> para o Total I.	98
D.2	Histogramas com <i>p-values</i> resultantes da aplicação do teste de <i>Wilcoxon</i> para o Total II.	100

LISTA DE TABELAS

2.1	Exemplo de aplicação do Teste de Friedman.	19
2.2	Resumo de como aplicar um teste de <i>Wilcoxon</i>	21
2.3	Exemplo de amostras geradas pela técnica de <i>bootstrap</i>	22
3.1	Valores de custos relativos aos cuidados dados a doentes com PD do estudo de Fraix <i>et al.</i>	29
3.2	Relação entre os diferentes custos e perspetivas analisadas no estudo de Mu-diyansele et al.	33
3.3	Exemplo de tipos e valores de custos associados à PD.	34
4.1	Análise das três perspetivas económicas.	46
5.1	Idade dos doentes recrutados para o presente estudo e anos com a doença de Parkinson	51
5.2	Percentagem de doentes em cada estado de gravidade para cada momento avaliado.	53
5.3	Transição de estados de gravidade entre os doentes avaliados antes da cirurgia em modo <i>off</i> e depois da cirurgia.	53
5.4	Indicação dos valores das estatísticas descritiva para a amostra dos 16 doentes.	54
5.5	Estatística descritiva do Total parte I, parte II e parte III da UPDRS-MDS.	55
5.6	Resumo dos resultados obtidos pelo teste de <i>Shapiro-Wilk</i>	59
5.7	Resultados obtidos da aplicação do teste de <i>Wilcoxon</i>	59
5.8	Percentagens de valores de <i>p-values</i> inferiores a 0.05 para o teste de <i>Wilcoxon</i>	60
5.9	Custos obtidos para cada perspetiva nos dois casos de gravidade avaliados antes da DBS.	65
5.10	Custos de cada perspetiva nos dois casos de gravidade avaliados após a DBS.	65
5.11	Resultados obtidos de TICE para cada uma das partes da UPDRS-MDS, consoante o tipo de neuroestimulador implatando.	67
6.1	Alterações sofridas nas pontuações do questionário de avaliação clínica UPDRS-MDS.	70
6.2	Estudos utilizados para estabelecer a comparação com resultados obtidos.	71

D.1	Percentagens de valores de <i>p-values</i> inferiores a 0.05 para o teste de <i>Wilcoxon</i> para o Total parte I e Total parte II	97
-----	--	----

SIGLAS

CHULN Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

DBS Estimulação Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation*)

DBS-STN Estimulação cerebral profunda ao nível do núcleo subtalâmico (*Subthalamic nucleus deep brain stimulation STN-DBS*)

GPe Globo pálido externo

GPi Globo pálido interno

HRQoL Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (*Health-Related Quality of Life*)

HY *Hoehn & Yahr*

MAR *Missing at Random*

MCAR *Missing Completely at Random*

MNAR *Missing Not at Random*

MTM Melhor tratamento por medicação

MV *Missing values* - dados em falta

PD Doença de Parkinson (*Parkinson's Disease*)

PDQ-39 *The 39 item Parkinson's Disease Questionnaire*

PVP Preço de Venda ao Público

QoL Qualidade de Vida (*Quality of Life*)

SF-36 *The Short Form (36) Health Survey*

SNc Substância negra compacta

SNr Substância negra reticulada

SNS Serviço Nacional de Saúde

STN Núcleo subtalâmico - *Subthalamic nucleus*

SW Teste de *Shapiro-Wilk*

TICE Taxa incremental de custo-efetividade

UPDRS-MDS *Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Movement Disorders Society*

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (PD – *Parkinson's Disease*) é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, precedida apenas pela doença do Alzheimer. Esta doença foi pela primeira vez descrita no ano de 1817 por James Parkinson no estudo “*Essay on the Shaking Palsy*”. Estima-se que esta patologia afete 1 a 2 em cada 1000 pessoas e que a prevalência aumente nos próximos anos. Um por cento dos afetados são doentes com mais de 60 anos [1].

O impacto desta patologia na Qualidade de Vida (QoL – *Quality of Life*) dos doentes é muito negativo, afetando a mobilidade, ao nível de rigidez e tremores, condição neurológica e vida social [1].

Segundo Karimi e Brazier [2] os dois termos Qualidade de Vida e Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (HRQoL - *Health-Related Quality of Life*) são utilizados de forma indistinta e tal não deveria acontecer, o uso destes termos deve ser claro e apropriado à situação. Desta forma, dizem-nos que, enquanto a QoL avalia os aspetos objetivos e subjetivos, como avaliações físicas, materiais, sociais, bem-estar emocional, entre outras, e incorpora todos os aspetos que afetam a vida, a HRQoL está relacionada apenas com os aspetos da saúde de um indivíduo e, portanto, a forma como a saúde afeta a QoL. Os autores chegam mesmo a concluir que o termo HRQoL deveria ser utilizado apenas em estudos cuja saúde afeta de alguma forma a QoL. No entanto, na área da Saúde quando se deveria referir o termo HRQoL muitas vezes o termo utilizado é QoL. Acontece que naquele universo o foco é perceber apenas como é que a doença/saúde influenciam a qualidade de vida dos doentes. Assim, utiliza-se o termo QoL tendo em atenção que não é o termo na sua plenitude, mas sim aplicado à situação em concreto que se vive no meio clínico. Sendo o foco desta dissertação perceber como é que a PD influencia a Qualidade de Vida dos doentes, será de esperar que o conceito subjacente seja HRQoL. Contudo assume-se a utilização do abuso de linguagem tomado muitas vezes na área da saúde, e

nesta dissertação sempre que for referido o termo QoL na realidade o termo é HRQoL.

O diagnóstico da PD pode ser facilitado utilizando instrumentos, que são aplicados através de questionários como é o exemplo da escala Unificada de Classificação da doença de Parkinson e escala de *London* (ambas permitem inferir o estadió da doença e como a QoL do paciente está alterada) [3], [4].

Dependendo do estadió da PD, há terapêuticas dirigidas que podem melhorar muito o doente, como é o exemplo da estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation* - DBS). Estudos têm vindo a mostrar que a intervenção cirúrgica é uma mais valia apresentando melhorias consideráveis na parte motora [5]–[7].

Embora a análise relativa à evolução da QoL pós cirurgia já tenha sido feita em outros países do mundo, ainda não foi feita em Portugal. É de extrema importância, tanto para o Sistema Nacional de Saúde (SNS) como para os próprios doentes, que se perceba a dimensão do impacto desta cirurgia na vida dos mesmos, sendo que os estudos existentes têm mostrado que este impacto é muito significativo a vários níveis: físico, mental, emocional e social [8].

Com este trabalho pretende-se fazer um primeiro estudo da QoL com doentes parkinsonianos seguidos no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN). Por outro lado, foi possível recolher indicadores económicos que permitiram estudar a custo-efetividade da cirurgia. Desta forma, o hospital poderá ter o estudo de quanto é que foi gasto com o paciente, incluindo a cirurgia, e qual o benefício económico que a cirurgia proporcionou (estudo que é feito no estrangeiro, mas não em Portugal).

1.1 Objetivos

Esta dissertação tem como objectivo estudar de que modo a estimulação cerebral profunda - tratamento da doença de Parkinson avançada - influencia o quotidiano do doente.

O estudo do impacto desta cirurgia na Qualidade de Vida do doente, tanto a nível terapêutico como a nível económico (custos associados), é muito importante para que se possa ter a noção da efetividade da mesma.

A literatura diz-nos que a estimulação cerebral profunda provoca alteração da QoL, pelo que se pretende, com este trabalho, seleccionar e estimar indicadores de eficácia terapêutica, através do preenchimento de questionários, que permitem estudar essa alteração dado que se correlacionam com a QoL. É um estudo retrospectivo, em que os indicadores são recolhidos a partir de escalas *standard*.

Por outro lado, pretende-se inferir, a partir dos dados recolhidos, os custos associados a cada paciente tendo como objetivo quantificar o benefício económico associado à cirurgia.

Assim, utilizando indicadores previamente desenvolvidos, pretende-se:

- Avaliar a alteração (positiva ou negativa) da Qualidade de Vida do doente após a intervenção cirúrgica.
- Analisar e estimar os custos relacionados com a doença de Parkinson.

1.2 Estrutura do documento

Esta dissertação é composta por sete capítulos:

- Capítulo 1 - São apresentados quais os problemas do estudo e quais os objetivos a cumprir.
- Capítulo 2 - Exposição dos conceitos teóricos necessários para a compressão do estudo realizado. Conceitos técnicos relacionados com a parte clínica do estudo, a doença de Parkinson, e conceitos estatísticos utilizados ao longo da dissertação.
- Capítulo 3 - Apresentação da revisão bibliográfica. Está dividido em três fases. Uma primeira fase relacionada com o estudo clínico e evidência de melhoria da QoL nos doentes com Parkinson. Uma segunda fase relacionada com o estudo da custo-efetividade da cirurgia. E a terceira parte refere-se a um estudo português relacionado com os custos da PD, com apenas alguns indicadores.
- Capítulo 4 - Descrição dos materiais e métodos. Apresenta-se como é que os dados foram recolhidos e qual a sua estatística descritiva. São expostos os fundamentos matemáticos que foram utilizados e como é que foram aplicados e qual a metodologia a seguir.
- Capítulo 5 - Apresentação dos resultados clínicos, económicos e da aplicação das ferramentas matemáticas.
- Capítulo 6 - Avaliações e conclusões acerca dos resultados obtidos.
- Capítulo 7 - Anotação das limitações do presente estudo. Apresentação de possíveis trabalhos futuros.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Nesta secção pretende-se desenvolver os conceitos teóricos que vão ser abordados ao longo desta dissertação, conceitos estes relativos à doença e ao seu tratamento e noções de estatística.

2.1 A Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns em todo o mundo. Estima-se que a prevalência desta doença na Europa seja de 160 em 100 000 em população com mais de 65 anos [9].

Esta doença apresenta-se como sendo uma condição neurológica degenerativa e progressiva que ocorre ao nível das células nervosas, com manifestações ao nível do controlo fino dos movimentos. A PD afecta o sistema extrapiramidal, que controla os movimentos finos, automáticos (como a marcha) e sequenciais, mas não a coordenação propriamente dita, que é função do sistema e vias cerebelosas. A perda de funções motoras relaciona-se principalmente com a degenerescência dos neurónios dopaminérgicos existentes na substância cinzenta, o que leva à perda de dopamina (neurotransmissor) no estriado, promovendo um bloqueio na transmissão dopaminérgica. Os sintomas começam a ser notórios quando a perda destes neurónios atinge uma percentagem de 50% a 70% e quando há uma depleção de dopamina entre 60% a 80% [10].

Sabe-se que a PD resulta de disfunção ao nível dos núcleos da base [11]. Os núcleos da base são massas de substância cinzenta que se encontram na base do cérebro no interior da substância branca, a saber, genericamente, o estriado, globo pálido externo (GPe) e globo pálido interno (GPi), substância negra e núcleo subtalâmico (STN) [12]. Quando não há patologia associada, a organização funcional do circuito córtico-estriado-tálamo-cortical (ver Figura 2.1) passa por várias conexões excitatórias e inibitórias que começam e

acabam no córtex [11], [12]. Cada componente do circuito da Figura 2.1 - estriado, tálamo, globo pálido externo, globo pálido interno e núcleo subtalâmico - afeta o movimento, a cognição e o comportamento [11]. Qualquer disfunção não compensada destas regiões vai implicar um distúrbio neurológico [11], como é o exemplo da PD. Quando existe depleção de dopamina na substância negra (representado na Figura 2.1 Doença de Parkinson com uma cruz na substância negra compacta - SNc - e setas a tracejado que indicam a quebra das conexões), ocorre uma diminuição dos níveis deste neurotransmissor no estriado, o que implica uma supressão do GPe (na Figura 2.1 Doença de Parkinson representado pela seta preta inibitória mais larga do que na situação normal) e uma redução da inibição provocada por este último no núcleo subtalâmico (na Figura 2.1 Doença de Parkinson representado pela seta preta mais fina do que na situação normal). Desta forma, o núcleo subtalâmico vai ter uma resposta exacerbada (com uma cor diferente da situação normal na Figura 2.1 e com setas cinzentas, representantes das conexões excitatórias, mais largas do que na situação normal), que conjugada com a redução direta da inibição do GPi (também com uma cor diferente da situação normal na Figura 2.1), vai provocar uma atividade exagerada do GPi, o *output* é exagerado (na Figura 2.1 as setas pretas que saem de GPi/SNr são mais largas do que na situação normal, o que representa o aumento da inibição provocada pelo GPi), e, conseqüente, supressão da atividade do tálamo para o córtex, que na Figura 2.1 se representa por setas cinzentas mais finas do que a situação normal. Na prática, a hiperactividade do STN traduz-se numa frenação do movimento.

É, ainda, possível estabelecer uma ligação entre a doença de Parkinson e a demência. Assim, as manifestações podem incluir sintomas do foro psíquico, como ansiedade ou depressão, e com a progressão da doença delírio e alucinações, bem como uma diminuição da função cognitiva [11]. Contudo, é importante realçar que nem todos os doentes apresentam demência, aliás, se ocorrer demência é porque estamos perante um estadio muito avançado da doença de Parkinson ou numa fase mais tardia da vida do doente.

Já no que diz respeito aos sintomas motores, estes apresentam-se como sendo bradicinesia, tremor e rigidez [11]. O tremor pode ser classificado de diversas formas, segundo as circunstâncias em que se manifesta pode ser tremor de repouso, que é quando a parte anatómica avaliada não tem ativação voluntária (o segmento anatómico está relaxado), tremor postural, quando a posição é mantida contra a gravidade, e tremor de ação, que é o tremor que se manifesta quando existe contração dos músculos envolvidos [13]. No que diz respeito a diagnóstico diferencial, o tremor pode apresentar-se como sendo fisiológico, que é o dito “normal”, manifesta-se normalmente em todas as pessoas e só é visível em alguns casos, o tremor essencial que é o tremor típico de um tremor cinético (ocorre quando se realiza uma determinada ação motora) acompanhado de tremor postural (pode ver-se quando uma postura é mantida contra a gravidade) e tremor Parkinsoniano que é normalmente descrito como sendo um tremor de repouso, que desaparece durante o sono, pode ser a combinação de tremor de repouso e de ação ou postural [13]. Já a rigidez apresenta-se como sendo a inflexibilidade dos membros ou articulações - os músculos tornam-se mais tensos e contraídos [14]. Outra complicação motora, é a distonia que

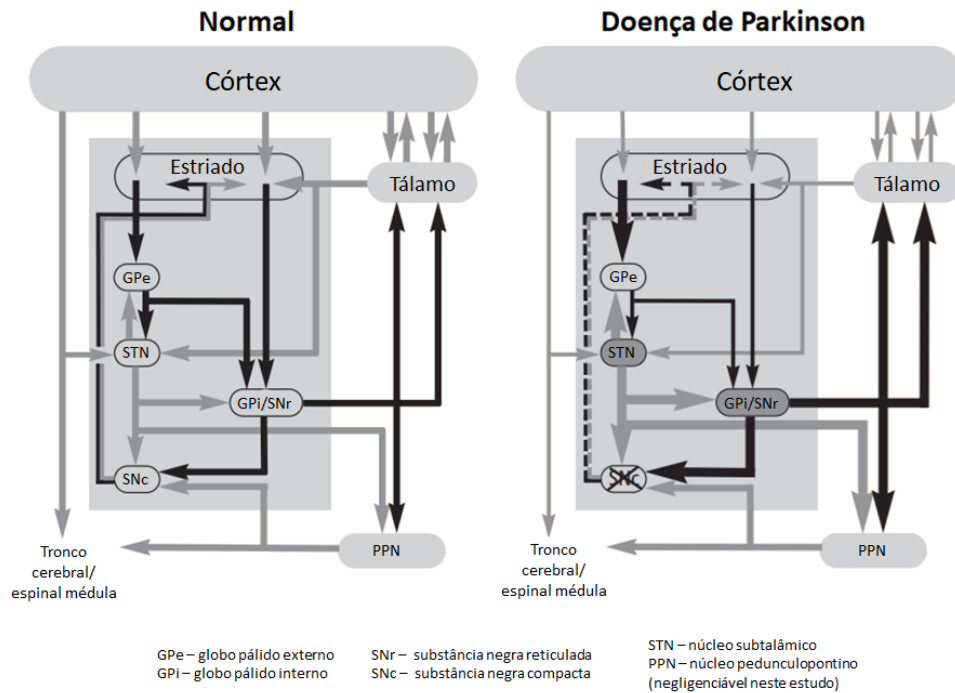


Figura 2.1: Esquema do circuito composto pelo córtex, núcleos da base e tálamo em condições normais e com a presença da doença de Parkinson. As setas cinzas representam conexões excitatórias e as setas pretas conexões inibitórias. A espessura das setas está diretamente relacionada com as diferenças neurológicas provocadas pelo PD. A depleção de dopamina no estriado vai provocar uma supressão do GPe e diminuição da inibição provocado por este no STN. Por sua vez, o STN apresenta uma resposta exacerbada, que em conjunto com a redução da inibição do GPi, provoca uma atividade exagerada do GPi e, conseqüente, supressão da atividade talâmica para o córtex. Adaptado de [11]

está relacionada com a postura contorcida [15]. Existem, ainda, as discinésias que são movimentos irregulares, involuntários e anormais que podem ocorrer quando o doente está em *on* – quando a medicação (med - *on*) está a fazer efeito – ou em *off* – quando o doente não tomou a medicação ou esta não está a ter efeito (má resposta, o doente pode ter distonia; med - *off*) [16]. Nos doentes parkinsonianos, as discinésias em *on* ocorrem, normalmente, quando a medicação por levodopa (medicamento utilizado no tratamento da doença) está no pico de efeito, neste caso são chamadas de discinésias de pico de dose, assim, para se conseguir ter uma melhoria destes movimentos involuntários é necessário baixar a dose da medicação [17]. É de realçar que o tratamento prolongado por levodopa parece induzir discinésias [17]. A bradicinésia consiste na lentificação dos movimentos voluntários e, no limite, torna-se acinésia, que consiste na ausência de movimentos voluntários [14]. Um fenómeno relacionado com estes sintomas é o *on-off*. É responsável por uma mudança brusca do estado de mobilidades dos doentes, onde alguns doentes podem mesmo ficar acinéticos e como são flutuações imprevisíveis são muito complicadas de tratar [17]. Podem ainda surgir outros sintomas, como problemas no sono.

Surge, assim, a necessidade de diagnóstico e, conseqüentemente, de tratamento. No

que diz respeito ao diagnóstico da PD, são avaliados os sintomas e os sinais, normalmente motores. O diagnóstico na fase inicial da doença é difícil e, atualmente, não existe um método de análise objetivo que o permita validar. Devido à falta de biomarcadores e imagens neurológicas específicas, o diagnóstico desta patologia é baseado em critérios clínicos [18]. Podemos dizer que a progressão dos sintomas e dos sinais da PD, como tremor, rigidez e bradicinesia, podem ser conhecidos utilizando a escala UPDRS-MDS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Movement Disorders Society*), sendo esta a principal escala utilizada para se avaliar o estadiamento em que o doente se encontra [19].

Já no que toca a tratamento, podem ser utilizados medicamentos à base de dopamina ou levodopa ou substâncias semelhantes (primeira linha de tratamento – farmacológica) [17], [20]. Como forma adicional existe ainda a intervenção cirúrgica, para doentes com elevadas deficiências motoras. A estimulação cerebral pode ser feita ao nível do núcleo subtalâmico, núcleo globo pálido interno e estimulação contínua talâmica [21]. O alvo mais usado na PD para a estimulação cerebral profunda é ao nível do núcleo subtalâmico (*Subthalamic nucleus deep brain stimulation STN-DBS*) pelos melhores resultados globais [22], sendo esta a estudada na presente dissertação. A neuroestimulação reduz as complicações motoras, levando a uma diminuição da toma de levodopa [20].

A toma de levodopa parece ser a forma mais eficaz no que toca a restabelecer a transmissão dopaminérgica, uma vez que este fármaco tem a capacidade de penetrar o sistema nervoso e por ação enzimática transformar-se em dopamina [17]. Nas formulações comerciais a levodopa vem associada a inibidores da enzima dopa descarboxilase, que é a enzima que dá origem à dopamina, no sentido de evitar que a conversão para dopamina ocorra na corrente sanguínea, como é o exemplo do *Sinemet* ou *Madopar* [17]. Contudo, no estudo feito por Ahlskog e Muentner percebemos que a toma de levodopa prolongada pode levar ao aumento de discinésias [23]. Desta forma, pretende-se que a toma deste fármaco seja diminuída em casos com complicações motoras graves, no sentido de diminuir o aparecimento das discinésias.

Muitas das vezes, quando perante fases mais avançadas da PD, ocorre o fenómeno de *wearing-off* que consiste no encurtamento da duração do estado *on*, ou seja, do período de tempo que a medicação faz efeito. A tendência natural será aumentar a medicação por levodopa, contudo esta parece não ser a solução mais indicada devido ao aumento de discinésias e devido à necessidade de se aumentar gradualmente a medicação [23]. Surge, neste sentido, o estudo da viabilidade da cirurgia de Parkinson - DBS.

Antes de seguir para a cirurgia, é necessário avaliar o doente no seu *best-on*, ou seja, é necessário perceber como é que o doente responde quando é sujeito a uma elevada dose de levodopa.

A resposta da terapia com levodopa pode ser de curta duração ou de longa duração. A de curta duração, ocorre quando a melhoria é imediata, já a de longa duração ocorre quando a melhoria é gradual ao longo do tempo [24].

O teste da levodopa consiste em administrar levodopa ao doente numa toma única em jejum uma dose de 150% dos equivalentes de levodopa que o doente toma habitualmente

ao pequeno almoço. O objetivo deste teste passa por perceber qual é a resposta do doente num cenário *best-on*, isto é, qual a resposta máxima que o doente pode ter. Na realidade, pretende-se que após a cirurgia a resposta do doente seja a mais próxima possível deste cenário, uma vez os sintomas motores e os efeitos adversos da medicação são diminuídos.

A dose de levodopa é administrada no sentido de aumentar rapidamente os níveis de agonistas dopamina (substâncias que fazem ativar os recetores de dopamina) no cérebro de forma a estudar a alteração dos sintomas motores. Estes são avaliados através da parte III da UPDRS-MDS antes da toma e ao fim de cerca de uma hora ou uma hora e alguns minutos. Observa-se uma melhoria se a diferença dos valores da parte III da UPDRS-MDS antes da toma única e após a toma única é, no mínimo, 3 pontos. Se se verifica melhoria, então existe condição para se seguir para o tratamento cirúrgico através da estimulação cerebral.

2.1.1 Estimulação Cerebral Profunda

A estimulação cerebral profunda consiste em estimular eletricamente regiões específicas (por exemplo, subcorticais) e tem como principal objetivo proporcionar controlo motor dos sintomas quando a doença é considerada de moderada a grave [25]. Uma ideia muito importante na DBS é perceber que diferentes núcleos afetam diferentes funções no cérebro, e, portanto, o efeito da estimulação será diferente consoante o núcleo que é estimulado.

A cirurgia baseia-se na implantação de elétrodos, um em cada hemisfério do cérebro, que saem do crânio e se estendem por debaixo da pele até ao eletroestimulador. Este é colocado, geralmente debaixo da pele da região torácica superior e tem a capacidade de produzir pulsos elétricos que vão ser conduzidos através de fios/cabos até aos elétrodos. A partir dos elétrodos, os pulsos seguem para regiões específicas do cérebro que vão ser estimuladas eletricamente, por forma a melhorar os sintomas do doente provocados pelas alterações nos circuitos danificados pela doença (ver Figura 2.2) [26], [27].

Neste estudo os doentes avaliados foram implantados com dois tipos de eletroestimuladores desenvolvidos e comercializados pela Medtronic:

- os eletroestimuladores de duração finita, que podem durar entre 3 a 5 anos. Contudo, quando o período de duração média termina, deve ser substituído através de procedimento cirúrgico (ver Figura 2.2) [26].
- os eletroestimuladores recarregáveis, que podem ter uma duração média de 15 anos. Mas apresentam procedimentos de carregamento de bateria morosos e incómodos, como o doente estar imóvel durante algumas horas [26].

Dado que os doentes parkinsonianos apresentam atividade aumentada no núcleo subtalâmico, a estimulação de um tecido neural serve para forçar os neurónios a entrarem no período refratário e conseqüente diminuição da sua atividade. Esta estimulação consiste na aplicação, normalmente, de uma diferença de potencial de baixa intensidade - que gera



Figura 2.2: **Esquema resumo da estimulação cerebral profunda e sistema de estimulação cerebral** - neuroestimulador - desenvolvido e comercializado pela Medtronic [28]. O neuroestimulador tem a função de produzir pulsos elétricos que vão ser conduzidos a regiões específicas do cérebro [27]. Adaptado de [29].

a corrente elétrica - (0 a 10 V) , normalmente de alta frequência (100 a 250 Hz) e largura de pulso entre 3 e 450 μ s, estes valores são designados de parâmetros de estimulação [30]. A estimulação por alta frequência pode ser adaptada às necessidades específicas dos doentes ajustando os parâmetros de estimulação [31]. Importa ainda referir que as noções de *on* e *off* podem ser aplicadas quando o doente está sujeito a estimulação e não sujeito a estimulação, respetivamente (stim - *on* e stim - *off*).

No que toca à implantação dos eléctrodos, esta é feita através de perfuração (designada trepanação) no crânio. A selecção do trajecto e posicionamento do eléctrodo é programada com o auxílio de imagens de Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética. Feitas as perfurações, são utilizadas sondas com vista a procurar o melhor local, ou a estrutura ótima, para fazer a implantação dos eléctrodos a qual se dá o nome de *target* [31]. Todavia, antes de se seguir para o bloco operatório e colocar os eléctrodos, é necessário fazer-se um estudo pré-operatório do *target*. Para tal são comercializados *softwares* que auxiliam esta tarefa.

Parece ser um consenso que sendo o *target* o núcleo subtalâmico existe uma melhoria dos sintomas tanto diretamente, no caso das acinésias e rigidez, como indiretamente no caso das discinésias [31]. Acontece que quando estas sondas têm contacto com um tecido (ver Figura 2.3) criam uma lesão, por forma a fazer com que os neurónios entrem no tal

período refratário. Normalmente, ao fim de uma semana o doente sente uma melhoria significativa devido a este efeito lesional, uma vez que os neurónios se encontram menos ativos. Contudo, com o avançar do tempo este efeito começa a ser reduzido e o doente volta a sentir incómodo, sendo necessário começar com a estimulação. O neuroestimulador é programado consoante as necessidades do doente.

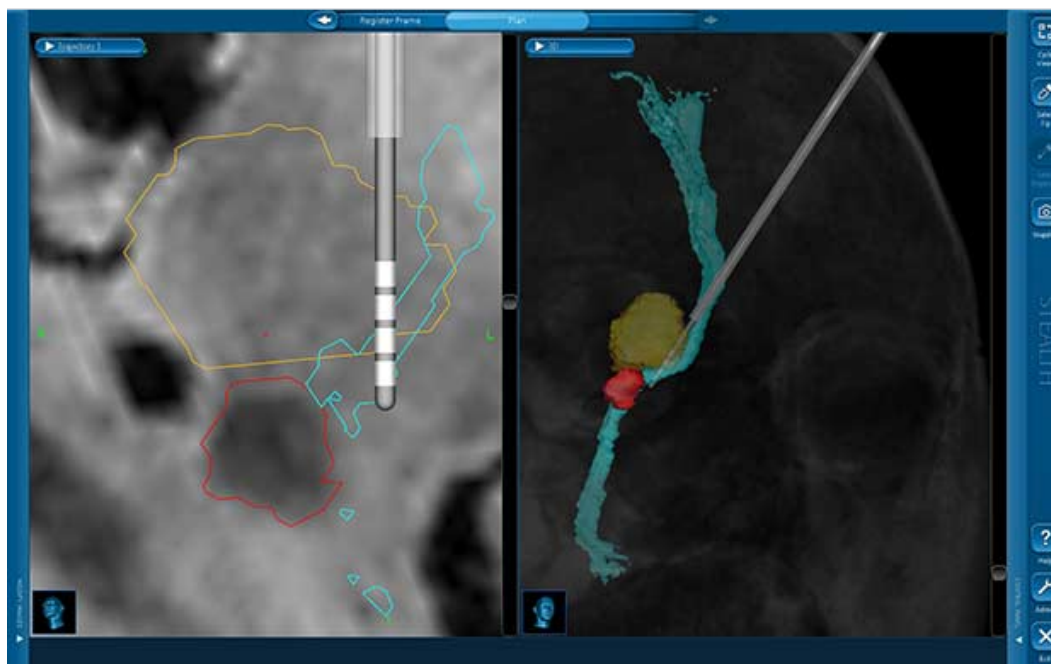


Figura 2.3: **Software de auxílio ao planeamento pré-operatório.** Comercializado pela Medtronic, este *software* permite visualizar a utilização da sonda, que vai criar o efeito lesional no tecido envolvente [32]. © 2020 Medtronic

Importa mencionar, para os efeitos desta dissertação, que nem todos os doentes parkinsonícos são candidatos a DBS. Os melhores candidatos à cirurgia são os doentes idiopáticos (doentes cuja origem da doença de Parkinson é desconhecida) com flutuações motoras e com discinésias provocadas pela toma prolongada de levodopa. Pensa-se que a melhor altura para se realizar a intervenção cirúrgica seja antes do tratamento por medicação falhe, porque poder-se-á manter a qualidade de vida do doente, continuando este a ter controlo adequado dos sintomas [31].

A estimulação cerebral profunda mostra-se ser um tratamento que melhora os sintomas motores em estado *off* de medicação, bem como as atividades da vida diária e as discinésias induzidas pela levodopa em modo *on* de medicação [31]. Todavia, após a cirurgia alguns dos doentes parecem experienciar efeitos neuropsicológicos, como depressão e ideias de suicídio [31]. Acrescenta-se o facto de poderem surgir complicações após a cirurgia como o desgaste da pele devido ao dispositivo *hardware* e mais raramente podem ocorrer infeções intracranianas e hemorragias [31]. Ainda assim, a DBS tem vindo a tornar-se a inovação terapêutica mais importante para a doença de Parkinson, desde a descoberta da levodopa. Até à data de 2019 já tinham sido tratados mais de 150,000 doentes em todo

o mundo [7].

2.1.2 Instrumentos e Processamento

É necessário fazer-se uma avaliação clínica antes e depois da DBS. Para tal, a clínica dispõe de uma série de instrumentos em forma de questionários que podem ser utilizados para estudar aspetos cognitivos e motores dos doentes. Os questionários consistem em colocar questões sobre experiências da vida diária ao doente ou cuidador ou ao doente + cuidador, numa primeira fase e avaliação motora numa última fase.

Os instrumentos podem ser genéricos ou específicos. Os primeiros podem ser aplicados em vários tipos de doenças e é possível comparar doentes que apresentem doenças diferentes [33]. Os últimos são mais direcionados e específicos de uma doença [33]. Neste sentido, os instrumentos específicos que avaliam a QoL de doentes com PD devem ser capazes de mostrar as manifestações da doença [34].

Para a avaliação da QoL dos doentes com PD existem várias escalas que podem ser utilizadas. A funcionalidade que estas avaliam, atividades de vida diária, correlacionam-se com a QoL. Os instrumentos específicos para a PD podem ser:

- *Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Movement Disorders Society* (UPDRS-MDS)
 - É a escala de avaliação clínica mais utilizada e está dividida em quatro partes. Foi desenvolvida em 2001 pelo *International Executive Council of the Movement Disorder Society*. Cada uma das quatro partes tem diversas questões e cada questão tem cinco respostas possíveis de zero (ausência) a quatro (muito presente) [35]. A parte I está relacionada com comportamento, humor e parte mental (estudo da disfuncionalidade mental); a parte II refere-se a atividades da vida diária; a parte III avalia a parte motora (esta é a parte mais relevante para a tomada de decisão se o doente deve ou não ser sujeito a cirurgia) e a parte IV que avalia as complicações do tratamento, como discinésias e flutuações motoras [36]. A parte I tem duas componentes: na primeira a informação dada pelo doente e pelo cuidador é analisada pelo avaliador, sendo que nesta componente são avaliados apenas os comportamentos complexos durante a última semana; a segunda componente é preenchida pelo doente, com ou sem a ajuda do cuidador, mas totalmente independente do avaliador [15]. A parte II é um questionário para autopreenchimento semelhante à segunda componente da parte I. Já a parte III tem instruções para que seja o avaliador a preencher, sendo que este apenas demonstra ou fornece informação ao doente, uma vez que esta é a parte em que se avalia a função motora do doente. Nesta fase é necessário perceber se o doente está a fazer medicação para tratamento de sintomas da PD e se está a tomar levodopa, marcando o tempo desde a última toma. É necessário também indicar o estado clínico do doente, isto é, se está em *on* ou em *off*. A parte IV é semelhante à anterior, na medida em que é o avaliador a preencher e integrar a informação obtida do doente com as observações e julgamentos clínicos feitos pelo mesmo [15].

- *Hoehn & Yahr* (H&Y): É utilizada para descrever a evolução dos sintomas e permite obter uma avaliação total da severidade da doença. A avaliação é feita por estados de zero (ausência) a cinco (muito presente) [37].
- *The 39 item Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39): É um instrumento de avaliação de QoL com 39 questões, cada uma com avaliação percentual de 0 a 100, sendo que quanto mais alto for o valor, maior a severidade da doença. Este questionário atravessa oito dimensões da vida diária e pode ser respondido individualmente ou por entrevista com um médico [38].

Os questionários genéricos que podem posteriormente ser utilizados para estudar a QoL são:

- *Escala de London*: Visa avaliar as dificuldades da vida diária devido à doença de acordo com os seguintes critérios: mobilidade, independência física, trabalho e lazer (ocupação, integração social, orientação e independência económica) [4]. Cada questão tem a possibilidade de resposta de valores entre zero e seis, sendo que o zero corresponde à normalidade e seis corresponde a problemas severos causados pela doença [4].
- *The Short Form (36) Health Survey* (SF-36): É um questionário genérico com 36 itens que permitem avaliar a Qualidade de Vida dos doentes. A avaliação é feita da mesma forma que no questionário PDQ-39 numa escala de 0% (ausência) a 100% (muito presente) [39].

No que diz respeito ao processamento dos resultados dos questionários, devido à necessidade de se estabelecer uma medição padronizada dos mesmos, criou-se a *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM). Este teste desenvolveu uma nova forma de avaliar os resultados que surgem dos instrumentos de uma forma uniformizada [40]. No conjunto padrão que diz respeito à doença de Parkinson são incluídos a função cognitiva, comportamento psicológico, funções do fórum motor e não motor, atividades diárias, qualidade de vida, quedas, capacidade para trabalhar e idas ao hospital [40].

2.1.3 A Custo-Efetividade

Segundo valores do PORDATA, cerca de 9,6% do PIB nacional são despesas relacionadas com saúde. Torna-se, assim, necessário controlar e estudar os custos relacionados com os cuidados de saúde [41]. Drummond afirma que com o aumento dos custos de saúde, o Estado tem pedido cada vez mais avaliações económicas, no sentido de justificar as novas ideias/terapias médicas [42]. Na realidade, as avaliações económicas avaliam os custos e consequências de uma nova terapêutica médica em detrimento de uma já utilizada [42]. É neste sentido que surge a análise de custo-efetividade.

Uma intervenção é custo-efetiva quando existe uma melhor eficácia clínica para despesas semelhantes ou mais baixas que o tratamento utilizado anteriormente [43]. Ou então se resultar em custos mais baixos para uma eficácia semelhante ou melhor que a terapia alternativa [43]. Se uma terapêutica é mais eficaz mas causa custos mais altos ou se é menos eficaz com despesas mais baixas então torna-se necessário calcular a taxa incremental de custo-efetividade. A taxa incremental de custo-efetividade (TICE) entre duas terapêuticas A e B que indica o custo extra por unidade adicional de eficácia, é expressa pela Equação 2.1 [43]:

$$\frac{Custo}{Efetividade} = \frac{Custo(A) - Custo(B)}{Efeito(A) - Efeito(B)} \quad (2.1)$$

O caso particular desta expressão que permite calcular a TICE utilizando os valores obtidos com a UPDRS-MDS é expressa pela Equação 2.2 [44]:

$$TICE = \frac{Custo(DBS) - Custo(MTM)}{TotalUPDRS(DBS) - TotalUPDRS(MTM)} \quad (2.2)$$

A Equação 2.2 é utilizada para perceber o valor económico da intervenção cirúrgica quando comparada com o tratamento através de medicação [44]. Este estudo permite aos prestadores de saúde e ao Estado Português perceber qual a custo-efetividade da DBS. É estabelecida uma comparação entre os valores de custos da DBS e do MTM (melhor tratamento por medicação) e os valores do efeito provocado pelos dois tratamentos (através dos valores obtidos da UPDRS-MDS) [44]. O resultado indica o custo, em unidades monetárias, pelo aumento de uma unidade de efeito de saúde [44]. Este tipo de estudo é já referido na literatura, a importância de perceber se a DBS é uma mais valia permite controlar e até reduzir os recursos. Desta forma, com este estudo pretende-se desenvolver um primeiro estudo da custo-efetividade da DBS e dos custos da PD associados em Portugal.

Quando se faz uma análise económica é necessário ter-se em atenção a perspetiva segundo a qual o custo aconteceu. Segundo Drummond *et al.* [45] existem várias perspetivas cada uma refletindo um ponto de vista distinto: a da sociedade, a do Serviço Nacional de Saúde, a do doente, a do empregador, entre outras. Assim, consoante a análise, deve ser feito um estudo prévio de quais as perspetivas a adoptar, sendo que a perspetiva da sociedade é a que deve ser escolhida em caso de dúvida [45].

Neste caso da PD, pretende-se fazer uma análise económica de custo-efetividade entre dois tratamentos da doença: a DBS para quadros clínicos mais avançados e o melhor tratamento por medicação. O objetivo passa por determinar o encargo financeiro, para o hospital, associado a um doente de Parkinson de forma a que se consiga mostrar quantitativamente o benefício económico que a cirurgia traz, quando comparado com o tratamento à base exclusivamente de fármacos.

Para esta análise vão ser utilizados dois tipos de custos: os custos diretos e os custos indiretos. Em relação aos custos diretos são tidos em conta os custos relacionados com a cirurgia, encargos hospitalares inerentes à assistência dada aos doentes antes e após a

cirurgia, custos relacionados com as imagens médicas necessárias para a cirurgia, tratamentos complementares médicos, medicação e outros serviços considerados importantes para o doente de Parkinson. Por sua vez, os custos indiretos devem ser analisados como sendo aqueles que não se podem atribuir diretamente à PD mas que vão influenciar o encargo financeiro, como é o exemplo de custos associados à perda de produtividade ou reforma prematura.

2.2 Natureza dos Dados e Abordagem Estatística

2.2.1 *Missing Values*

Os *missing values* (MV) correspondem a valores em falta num determinado conjunto de dados. Estes podem ocorrer devido a diversas causas, como falha nos instrumentos de medição, informação perdida ou mal recolhida. Usualmente são classificados de três formas: *Missing Completely at Random* (MCAR), *Missing at Random* (MAR) e *Missing Not at Random* (MNAR) [46].

No caso de *Missing Completely at Random*, a probabilidade de existirem MV é completamente aleatória, não existindo uma relação entre os valores que estão em falta e os dados. Não há diferenças sistemáticas entre os valores em falta e valores observados e os valores em falta são um subconjunto de todas as observações [46], [47]. As observações e os MV apresentam distribuições semelhantes [47].

Já no caso dos valores em falta que se apresentam como MAR, a probabilidade de estes existirem não está dependente dos valores ausentes em si, mas sim dos valores observados da amostra [46]. Neste caso, pode existir uma relação sistemática entre os MV e os dados observados, mas as diferenças sistemáticas entre os MV e os valores observados podem ser justificadas inteiramente pelos dados observados [47].

Na maioria dos casos, os conceitos de MCAR e MAR são confundidos. Valores MCAR podem acontecer porque, por exemplo, o questionário se extraviou ou porque se partiu o tubo de ensaio com a amostra a analisar ou até mesmo omissão accidental de uma parte de um questionário em determinadas avaliações. Nos MAR, os valores em falta estão de alguma forma relacionados com o objeto de estudo, por exemplo, um dos participantes do estudo adoecer no dia de avaliação e faltar à mesma ou até mesmo existir uma tendência para um dos sexos ser mais cooperante na realização do estudo.

Por fim, no caso de os valores em falta serem MNAR, existe uma relação entre estes e os valores observados. Pode-se afirmar que existe uma diferença sistemática entre ambos os tipos de valores, como por exemplo acontece com um medicamento que causa efeitos adversos que impedem o doente de ir à visita médica.

Quando os dados em falta são do tipo MCAR ou MAR então podem-se usar metodologias que permitem resolver o problema da falta de dados. Importa mencionar que nem todos os casos em que existe um padrão sistemático de MV implicam *multiple imputation*

(método que consiste em criar uma série de dados diferentes plausíveis com os dados e combinar os resultados obtidos) [47].

Os MV podem interferir no processamento dos dados quando se aplicam testes estatísticos e, para tal, é necessário procurar soluções que permitam estimar os valores em falta [48]. Existem diversas abordagens, duas delas mais apropriadas para este trabalho [48]: a primeira será eliminar as questões com valores em falta e fazer o estudo com as questões que tivessem todos os valores preenchidos, a segunda será atribuir o valor da média ou mediana aos MV consoante o tipo de variáveis (contínua ou ordinal, respetivamente).

2.2.2 Testes Paramétricos e Testes Não-Paramétricos

Os testes estatísticos surgem quando queremos estudar a natureza de uma população. Uma vez que cada teste tem associado a si um conjunto de condições, será de esperar que os testes mais fortes sejam aqueles cujas condições se apresentem mais poderosas ou abrangentes [49].

Os testes paramétricos têm fortes condições, para serem utilizados é necessário que as observações sejam independentes (os objetos/indivíduos em estudos são diferentes e não oferecem informação sobre outro objeto/indivíduo em estudo) e extraídas de uma população com distribuição normal e se a análise for sobre dois grupos, estes devem ter a mesma variância, sendo ainda exigido que a mensuração das variáveis seja feita em forma de escala intervalar [49]. A significação dos resultados vai depender da validade das condições [49].

Mas pode acontecer que estas condições não se verifiquem e nesse caso temos os testes não-paramétricos. Este tipo de teste baseia-se em condições gerais e não força nenhuma condição a acontecer necessariamente, incluindo o tipo de distribuição que a amostra segue [49]. Neste tipo de testes podemos ter amostras emparelhadas ou independentes. No caso das amostras emparelhadas, estes testes permitem obter medidas diferentes para um mesmo objeto/indivíduo em estudo, podendo ser, por exemplo, as medições feitas antes e depois de um acontecimento [50]. Uma das vantagens dos testes não-paramétricos é que mesmo que o tamanho da amostra seja pequeno podem ser aplicados [49].

Assim, principalmente para amostras de pequenas dimensões, resta-nos saber qual a distribuição da amostra para saber que tipo de teste, paramétrico ou não-paramétrico, a utilizar [51]. Se estamos perante uma amostra que segue uma distribuição normal e todas as condições estão reunidas pode seguir-se para a utilização dos testes paramétricos, se, por outro lado, se chega à conclusão de que a amostra não segue uma distribuição normal, então podem ser usados os testes não-paramétricos.

2.2.3 Como testar a normalidade de uma amostra?

Uma variável aleatória Y segue uma distribuição normal ou gaussiana, $Y \sim N(\mu, \sigma_2)$, se a sua função densidade de probabilidade é tal que [52]:

$$f(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right] \quad (2.3)$$

onde μ é média da distribuição e σ^2 a variância da mesma, sempre com $\sigma > 0$ [52].

A não-normalidade pode surgir, por exemplo, quando impomos restrições aos valores que queremos medir; quando existe uma variância grande associada à amostra que faz com as medições se afastem das medições de tendência central, como a média e a mediana, ou até mesmo quando a distribuição se mostra ser assimétrica [52].

Para testar se uma distribuição segue a normal, deve-se começar por fazer um gráfico de frequências observadas e perceber se há simetria ou não. Depois, para confirmar a ideia retirada anteriormente deve-se testar a hipótese nula de que a distribuição da amostra é normal e a hipótese alternativa de que não segue uma distribuição normal [52]. Para tal, pode-se usar o teste *Shapiro-Wilk* (SW).

Já se sabe que o teste SW vai verificar se uma amostra segue uma distribuição normal. Assim, tem-se que H_0 é a amostra seguir uma distribuição normal (2.4) [53]:

$$H_0 : X \sim N(\mu, \sigma^2) \quad (2.4)$$

Matematicamente, o teste de SW assume a expressão (2.5) [54]:

$$W = \frac{(\sum_i a_i x_i)^2}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2} \quad (2.5)$$

onde a_i é um coeficiente que pode ser determinado por um *software* de estatística, como o *RStudio*®, x_i os valores da amostra na posição i ordenados e \bar{x} a média da amostra.

Se se rejeita H_0 , ou seja, se o *p-value* é inferior a 0.05, quando W é inferior ao valor crítico a um nível de significância de $\alpha = 0.05$, então rejeita-se a hipótese nula, que neste caso nega a afirmação de a amostra ser proveniente de uma população com distribuição normal [53]. Consoante a rejeição da hipótese nula, ou não, existem vários testes estatísticos que podem ser utilizados para estudar a amostra.

2.2.4 Alguns testes paramétricos e não-paramétricos

Após identificar qual o tipo da amostra – independente ou emparelhada – a estudar e qual a sua distribuição, é possível escolher o tipo de teste a aplicar.

Se as variáveis se apresentarem como sendo ordinais e emparelhadas, ou quantitativas discretas ou não-normais, poderá ser utilizado o teste não-paramétrico de *Wilcoxon*, por outro lado, se as variáveis são quantitativas e com distribuição normal, então podem ser utilizados *t-test* [55].

Teste Não-Paramétrico: Teste de *Friedman*

Normalmente, este tipo de teste é utilizado quando se quer estabelecer comparações entre mais do que duas amostras com medidas ordinais ou contínuas [56]. Se os dados

não seguem uma distribuição gaussiana ou se a amostra é muito pequena, torna-se mais sensato utilizar um teste não-paramétrico, como o teste de *Friedman* [56].

A hipótese nula deste teste afirma que as amostras em estudo provêm da mesma população ou de populações com mediana igual [57].

Os dados podem ser apresentados em tabelas com n linhas e k colunas, onde cada linha representa o número de indivíduos/blocos e cada coluna representa as condições a que os n 's estão sujeitos [57]. O teste de *Friedman* é um teste que utiliza os chamados “*ranks*” de dados, R_{ik} , isto é classificações das condições ($i = 1, \dots, n$) por blocos ($k = 1, \dots, K$), em que se tem que $1 \leq R_{ik} \leq K; i = 1, \dots, n$ [57]. Assim, todas as observações devem estar organizadas/classificadas do menor para o maior, significando que dentro de um bloco n todas as medições k estão sujeitas a ordenação e caso exista algum empate de valores, a ordem deve ser igual à média das ordens dos valores repetidos [57].

Para a realização deste teste, assume-se que os resultados de uma linha, e, por isso, de um bloco, não interferem nos resultados de outros blocos e que as observações podem ser classificadas separadamente, por linhas, de acordo com critérios que sejam considerados de interesse [57].

Na realidade, o que este teste faz é perceber se a classificação total de cada condição é significativamente diferente dos valores esperados. Matematicamente, tem-se a Equação 2.6 [57]:

$$F_r = \frac{12}{nK(K+1)} \sum_{k=1}^K R_{.k}^2 - 3n(K+1) \quad (2.6)$$

em que $R_{.k} = \sum_{i=1}^n R_{ik}$ é a soma da classificação para a condição k sobre os blocos n [57].

Para melhor perceber este teste tomemos o exemplo de quatro doentes que foram sujeitos a três tipos de cirurgia diferentes para tratar uma mesma doença (Cirurgia 1, Cirurgia 2 e Cirurgia 3). Através de uma escala que avalia as atividades de vida diária dos doentes, foi possível obter o total dos resultados e com essa informação foi possível criar uma tabela, como a apresentada em 2.1, com $n = 4$ linhas (blocos) e com $k = 3$ colunas (condições). Após preenchida a tabela, procede-se à classificação (ordenação) dos valores, que se apresenta a negrito dentro de parêntesis curvos na Tabela 2.1. Para o primeiro, terceiro e quarto doentes temos que não há valores repetidos. Assim, basta em cada linha ordenar os valores do menor para o maior. Já no caso do segundo doente existem valores repetidos, pelo que a classificação deve ser a média das classificações repetidas: $\frac{1+2}{2}$. Os valores de R_i são conseguidos fazendo-se a soma de todas as classificações obtidas para cada bloco numa condição. Para chegar ao valor de F_r basta substituir estes valores na Expressão 2.6, tal que se tem a Equação 2.7:

$$R_r = \frac{12}{4 \times 3 \times (3+1)} \times [(6.5^2 + 10^2 + 7.5^2) - 3 \times 4 \times (3+1)] \quad (2.7)$$

Finalmente, após se obter este valor dever-se-ia estabelecer uma comparação com os valores tabelados, segundo o nível de significância escolhido, e proceder à rejeição, ou

não, da hipótese nula. Em *softwares* estatísticos este valor é dado sem muito esforço, bem como o valor do *p-value*.

Tabela 2.1: **Exemplo de aplicação do Teste de Friedman.** Os valores apresentados na tabela são os dados para o teste, os valores a negrito representam a classificação/ordenação e R_i a soma dos valores da classificação para cada coluna/condição. Para chegar ao valor de teste de *Friedman* é necessário substituir os valores na expressão obtidos na Equação 2.6.

Doente	Cirurgia 1	Cirurgia 2	Cirurgia 3
1	10 (1)	13 (3)	12 (2)
2	11 (1.5)	15 (3)	11 (1.5)
3	19 (2)	25 (3)	16 (1)
4	10 (2)	9 (1)	17 (3)
R_i	6.5	10	7.5

Quando é possível rejeitar a hipótese nula e, por isso, assumir que há diferenças entre as amostras, surge a necessidade de utilizar outros testes (testes *post-hoc*) para localizar essa mesma diferença, uma vez que este teste não o faz [56]. Não é possível saber se a diferença é entre o primeiro e segundo momentos avaliados, por exemplo, ou entre outros dois momentos. Um possível teste é o de *Wilcoxon*.

Teste Não-Paramétrico: Teste de Wilcoxon

Este tipo de teste é utilizado para estabelecer comparações em amostras emparelhadas, ou seja, em amostras que estão relacionadas, ou que apresentam dependência, ou até que se repetem, e em que a população não segue uma distribuição normal [58]. O teste de *Wilcoxon* assume que a distribuição dos dados é contínua e simétrica e calcula a diferença entre o que é medido e o que é pressuposto [58]. Inicialmente, faz-se o cálculo dos desvios, d_i , entre os pontos medidos e a média da distribuição de forma a ter um vetor de desvios D tal que [58]:

$$D = \{d_1, d_2, \dots, d_n\} \quad (2.8)$$

onde $d_i = x_i - y_i$, x_i é a medição na posição número i feita na amostra x e y e $d_i \neq 0$ [58]. Para cada desvio d_i , atribuir uma classificação r_i de forma a organizar os valores do vetor D sem considerar o sinal. Isto é, para cada desvio atribuir um valor que pode ir de um até ao número de observações que se tem, n , sendo o um para o desvio mais pequeno e n para o desvio maior, em valor absoluto [58]. Se duas ou mais observações apresentam o mesmo desvio, então deve fazer-se a média das classificações correspondentes e atribuir esse valor a todas as observações iguais [50]. De seguida, deve observar-se quais os desvios positivos e negativos e fazer a soma de todas as classificações correspondentes aos desvios positivos w^+ e a soma de todas as classificações correspondentes aos os desvios negativos w^- tal que [58]:

$$w^+ = \sum_{d_i > 0} r_i \quad (2.9)$$

$$w^- = \sum_{d_i < 0} r_i \quad (2.10)$$

com o objetivo de calcular o valor mínimo, w , entre w^+ e w^- [58].

Quando queremos fazer um teste para mostrar que não há diferenças entre duas medições e, por isso, entre observações emparelhadas deve fazer-se um teste bilateral: a hipótese nula é considerar que não há diferenças entre as medições e a hipótese alternativa é considerar que há diferenças de uma medição para outra [58]. A hipótese nula pode ser rejeitada se w for menor que w_0 definido em tabelados ou nos *softwares* de estatísticas [58].

Também podemos ter interesse em fazer testes unilaterais: considerar na hipótese nula que as distribuições são iguais e considerar na hipótese alternativa que a distribuição x está à direita da distribuição de y ou então considerar na hipótese alternativa que a distribuição x está à esquerda da distribuição de y [58]. Deve rejeitar-se a hipótese nula se w^- for muito mais pequeno que o valor tabelado para uma distribuição idêntica ou se w^+ for muito mais pequeno que o valor tabelado para uma distribuição idêntica [58].

Em ambas as situações, consoante o número de observações que se tem é necessário ver os valores tabelados para estabelecer a comparação e perceber se é possível ou não rejeitar a hipótese nula [58].

Para perceber como é que este teste funciona, tome-se o exemplo da análise feita antes e depois de uma cirurgia contra uma doença com os valores apresentadas na Tabela 2.2. Depois de se ter os valores do pré e do pós-cirúrgico deve-se começar por calcular os módulos dos desvios (pode-se calcular também os desvios com respetivos sinais só para ajudar futuramente) com o objetivo de classificar cada um deles. De seguida, deve-se fazer a soma dos valores de classificação positivos e negativos para que se possa chegar aos valores de soma finais (apresentados a mais escuro em baixo de w^+ e w^-). Para o doente 6 e 7 teríamos a classificação 2 e 3, mas como os desvios são os mesmos devemos fazer a média entre as classificações 2 e 3 e atribuir aos doentes, ou seja, 2.5 para cada um. Depois, consoante o tipo de teste, bilateral ou unilateral, dever-se-ia estabelecer as comparações dos valores obtidos com os valores tabelados. Vamos considerar que era um teste bilateral: ficamos com w igual a 12, uma vez que é o mínimo entre w^+ e w^- e depois basta comparar este valor com um w_0 tabelado para um n igual a 6 (porque temos dois doentes com o mesmo valor de desvio).

2.2.5 *Bootstrap*

De uma forma geral, o *bootstrap* é uma técnica estatística que faz reamostragem a partir de um conjunto de dados, originando várias amostras [60], [61].

Tabela 2.2: **Resumo de como aplicar um teste de Wilcoxon.** Os valores “Pré” e “Pós” refere-se a medições feitas antes e depois da cirurgia a um cancro, $|D|$ corresponde ao módulo da diferença entre as duas medições, D corresponde à diferença entre os valores com sinal para que seja mais fácil calcular w^+ e w^- , os valores (12 e 16) em baixo dos valores w^+ e w^- correspondem à soma dos mesmos. Adaptado de [59]

Doente	Pré	Pós	D	$ D $	Classificação	w^+	w^-
1	492	375	117	117	6	6	-
2	297	382	-85	85	5	-	5
3	272	325	-53	53	4	-	4
4	367	585	-218	218	7	-	7
5	206	181	25	25	1	1	-
6	284	237	47	47	2,5	2,5	-
7	338	291	47	47	2,5	2,5	-
						12	16

Permite calcular a estatística de uma população através da amostragem com reposição de um conjunto de dados. Através da seleção de um ponto da amostra, o método de *bootstrap* constrói observações, uma a uma, e depois devolve esse ponto à amostra, daí que seja uma amostragem com reposição [60]. É especialmente utilizado quando a amostra tem poucos dados, pelo que existe a possibilidade de nas observações serem incluídos várias vezes o mesmo ponto [60], [61].

Este procedimento cria amostras com o mesmo tamanho da amostra original. Para tal, inicialmente deve-se começar por escolher qual o número de amostras de *bootstrap* que se quer obter e o tamanho da amostra [60]. Depois, para cada amostra de *bootstrap* vai ser desenhada uma amostra com reposição do mesmo tamanho que a amostra original e calcula-se a estatística da amostra [61]. O *bootstrap* utiliza a amostra em estudo e reamostra-a tantas vezes quanto se queira de forma a criar várias amostras simuladas, como tal cada uma destas amostras simuladas vai ter as suas próprias características estatísticas [60], [61].

A probabilidade de escolher um valor dos dados para desenhar as amostras simuladas está igualmente distribuída por todos os pontos da amostra em estudo [60], [61]. O valor é escolhido aleatoriamente pelo método [61]. O processo termina quando se tem amostras de *bootstrap* com diferentes combinações dos dados originais. Os valores que a amostra final tem são valores que aparecem na amostra inicial, que podem aparecer mais ou menos vezes do que aparecem na amostra inicial [60], [61].

Para perceber como é que esta técnica funciona tome-se o exemplo da Tabela 2.3. A partir dos dados da amostra do estudo (amostra inicial) são originados os dados das amostras de *bootstrap* 1, 2 e 3. Para que tal aconteça, é necessário definir quantas reamostragens vão ser feitas, neste caso são 3, e quantos dados tem a amostra, neste caso 5. Como se pode observar, as amostras resultantes têm o mesmo tamanho que a amostra inicial e têm apenas valores que existem na amostra inicial. A implementação do código pode ser feita com recurso a softwares, como o *RStudio*® utilizado neste exemplo.

Tabela 2.3: **Exemplo de amostras geradas pela técnica de *bootstrap*.** As colunas com dados relativos às amostras de *bootstrap* têm a mesma dimensão que a amostra inicial e apenas os valores que existem na amostra inicial estão presentes nas amostras de *bootstrap*.

Amostra inicial	<i>bootstrap</i> 1	<i>bootstrap</i> 2	<i>bootstrap</i> 3
4	6	4	4
6	4	13	9
9	4	13	12
12	13	13	6
13	9	9	13

REVISÃO DA LITERATURA

Embora em Portugal ainda não existam estudos relacionados com o impacto económico e na QoL da DBS, muitos estudos têm sido desenvolvidos no estrangeiro sobre o tema. Será de esperar, que a abordagem a tomar em futuros trabalhos mais completos em Portugal seja muito semelhante à tomada pelos outros países.

3.1 Evidência da melhoria da Qualidade de Vida devido à DBS

No estudo feito por Cernera, Okun e Gunduz [6], com o objetivo de estudar vários artigos sobre a eficácia da DBS, concluíram que a cirurgia foi apontada como um tratamento cirúrgico capaz de melhorar significativamente os sintomas motores de pacientes com distonia. Acresce o facto de através do estudo de indicadores, os pacientes parecerem experienciar melhorias ao nível da QoL: quando aplicados questionários que permitem a medição da QoL, como SF-36, foi reportado que todos eles sofriam melhoria.

No sentido de avaliar as alterações da qualidade de vida relacionada com a saúde, Jiang, Chen e Tsai [62] realizam um estudo desde a *baseline* - antes da cirurgia - até um ano após a DBS em 33 doentes. Começaram por identificar quais os melhores candidatos para o estudo e concluíram que seriam os doentes parkinsónicos idiopáticos, com boa resposta à levodopa, sendo que neste caso a parte III da UPDRS-MDS deve sofrer uma melhoria superior a 28% e presença de complicações motoras, como as discinésias. Dois dos instrumentos utilizados foram o questionário PDQ-39, antes e depois da cirurgia, e a UPDRS-MDS, utilizada antes da cirurgia e depois da cirurgia em modo *med - off* e *stim - on*. Para comparar os dados da *baseline* com os dados do pós-cirúrgico da UPDRS-MDS e do PDQ-39, os autores utilizaram o teste de *Wilcoxon* para amostras emparelhadas. As diferenças estatísticas foram consideradas significativas quando se obtiveram $p < 0.05$. Os autores explicam ainda que para estudar a magnitude da diferença, em % *D*, utilizaram

a seguinte Equação 3.1:

$$D(\%) = \frac{(V_f - V_b) \times 100}{V_b} \quad (3.1)$$

em que V_f corresponde ao valor final obtido e V_b o valor da *baseline*. Após 1 ano de cirurgia, os resultados foram promissores: existiu uma melhoria de 34.92% na UPDRS-MDS total e uma melhoria de 30.56% na parte III da UPDRS-MDS. Também a parte II e parte IV sofreram melhorias: de 38.46% e 44.16%, respetivamente. Apenas a parte I parece não ter sofrido alterações significativas. Contudo, os autores estudaram os domínios do PDQ-39 separadamente e foram encontrados alguns resultados menos positivos, isto é, ausência de melhoria significativa, no caso de suporte social, estigma social, comunicação ou até mesmo função cognitiva, que pode ter origem ou estar relacionado com algum tipo de estereótipo, vergonha, isolamento, discriminação ou outros. Ainda assim, é concluído que, no geral, existiu uma melhoria da QoL no seu global após um ano de cirurgia, bem como uma melhoria dos sintomas motores, incapacidade motora, gravidade da doença e dosagem de medicação.

Jiang *et al.* [63] com objetivo de identificar os sintomas alvo da melhoria da PD devido à DBS num período de 1 a 5 anos realizaram um estudo com 41 doentes sujeitos à cirurgia. As medições resultantes advêm da comparação das diferenças entre a UPDRS-MDS antes da cirurgia e depois da cirurgia (entre outras escalas usadas, como H&Y) nas condições de *off* – medicação / *on* – estimulação e *off* – medicação / *off* – estimulação. As condições de *off* – medicação foram garantidas aplicando os questionários após 12 horas da toma da medicação com levodopa (na PD avançada a duração de efeito é de cerca de 3 horas com a formulação *standard* e 6 a 8 horas com formulações de libertação controlada) e de *off* – estimulação foi garantida desligando o eletroestimulador. Uma vez que a normalidade dos dados não pode ser assumida, devido ao grupo de doentes ser relativamente pequeno, foram aplicados testes não paramétricos, nomeadamente utilizaram o teste de *Wilcoxon* para estabelecer as comparações dos valores da UPDRS-MDS. Os autores concluem que, no grupo de doentes estudado, existiram melhorias significativas em todas as secções da UPDRS-MDS no final de um ano. Perceberam, ainda, que o sintoma que sofria uma melhoria mais significativa era o tremor quer a 1 ano quer a 5 anos após a DBS e que a toma de medicação antiparkinsoniana diminuía substancialmente.

Também no sentido de estudar as melhorias causadas pela DBS, Varma *et al.* [64] elaboraram um estudo onde aplicaram a escala UPDRS-MDS antes e depois da cirurgia DBS em doentes que antes eram dependentes de apomorfina (agonista dopaminérgico - substância capaz de estimular os recetores de dopamina). Antes da cirurgia aplicaram a escala em modo *on* e *off* – medicação. Depois da cirurgia foi seguido o mesmo método com o acréscimo de aplicar a escala em *on* e *off* – estimulação. Começaram por selecionar os melhores candidatos à DBS: doentes com parkinsonismo avançado, valores da escala de H&Y em *off* – medicação entre 4 a 5, doentes que não apresentem problemas psiquiátricos (sendo esse um fator de exclusão) entre outras condições e ficaram com 7 doentes. No que

diz respeito à análise estatística, para estabelecer comparações entre o antes e depois da cirurgia, de um modo geral, para os casos estudados, foram utilizados o teste *Friedman* e o teste de *Wilcoxon*. Perceberam que a mediana da UPDRS-MDS em *med - off* era 120 e em *on* de 66. Concluíram que as atividades da vida diária tiveram uma melhoria significativa após a cirurgia, sendo quantificada de, aproximadamente, 30% quando comparada com o valor da UPDRS-MDS em *med - off*. Concluíram também que o tratamento cirúrgico se mostra ser efetivo na redução das flutuações motoras e na redução da toma de medicação, neste caso de apomorfina.

No sentido de determinar se a UPDRS-MDS pode ou não detetar melhorias nos sintomas motores e não-motores após DBS, Chou, Taylor e Patil [65] fizeram um estudo em que se compararam as medições da UPDRS-MDS antes da cirurgia (*baseline*) e, aproximadamente, 6 meses depois da cirurgia. Os candidatos a cirurgia foram os doentes de PD que apresentam flutuações motoras que não melhoram com a medicação, que apresentam tremor de repouso severo, embora o doente seja tratado com elevadas doses de levodopa, sem demência ou outras anormalidades na estrutura cerebral. As avaliações clínicas passaram por utilização da UPDRS-MDS, a parte III desta foi aplicada em *on* e *off* – medicação, para o caso da *baseline*, e *on* e *off* – estimulação combinada com *on* e *off* – medicação, após a cirurgia, e foi aplicada a 20 doentes. O processamento estatístico passou por aplicar o teste de *Wilcoxon* para determinar se as avaliações do pós-DBS eram significativamente diferentes da *baseline*. Como resultados, os autores obtiveram uma melhoria significativa da UPDRS-MDS desde a *baseline* até ao pós-DBS, sendo que a parte I melhorou 22%, a parte II melhorou 29%, a parte III com estimulação e com medicação melhorou 45%, enquanto que com estimulação e sem medicação a melhoria foi de 29%, e a parte IV melhorou 74%. Concluíram que, embora a amostra deste estudo tenha sido pequena, a quantidade de melhoria dos sintomas motores devido à DBS foi semelhante à quantidade de melhoria dos sintomas motores de estudos com grandes amostras. Nos estudos futuros, os autores aconselham a utilização da UPDRS-MDS para perceber as alterações não-motoras que ocorrem entre diferentes momentos de avaliação.

Com o propósito de estudar um dos aspetos da QoL – a fala, Hammer *et al.* [66] desenvolveram um estudo para perceber se a DBS conseguia melhorar ou não esta função. Para tal, cada um dos 17 doentes foi avaliado com recurso a escalas, como UPDRS-MDS e H&Y, antes e depois da cirurgia em *med - off*. Neste estudo, o tempo de avaliação, em meses, depois da cirurgia não teve relevância, sendo que houve doentes a serem avaliados desde 3 a 27 meses depois da cirurgia. Para analisar os dados, calcularam a média e o desvio padrão de cada grupo, sendo também utilizaram os *t-tests* para comparar os resultados *on* e *off* – estimulação. Os autores concluíram de que a DBS pode ter um grande benefício para o aspeto da QoL estudado, desde que associado a uma baixa estimulação.

Para estudar a resposta da levodopa a longo prazo após a DBS a efetividade da deste tratamento, Piboolnurak *et al.* [67] estudaram um conjunto de doentes parkinsónicos com flutuações motoras graves ou com discinésias induzidas pela levodopa, sem demência ou outro tipo de doença psíquica e com idades abaixo dos 70 anos. Os autores começaram

por aplicar a escala UPDRS-MDS antes da cirurgia em modo *on* e *off* – medicação e depois da cirurgia em quatro situações distintas:

- *off* – medicação / *on* – estimulação
- *off* – medicação / *off* – estimulação
- *on* – medicação / *off* – estimulação
- *on* – medicação / *on* – estimulação

Foram recolhidas avaliações de 33 doentes após 3 anos (o estudo também foi feito após 5 anos, mas apenas será focado os resultados após 3 anos) feita a cirurgia, sendo que para estabelecer as comparações (não-paramétricas) entre o antes e depois da cirurgia através da UPDRS-MDS foi utilizado o teste de *Wilcoxon*. Concluem que a DBS melhora significativamente os sintomas motores e as atividades da vida diária, contudo a magnitude da resposta à levodopa no pré-operatório não foi capaz de prever o benefício da DBS após 3 anos.

Rabie *et al.* [68] apresentam um estudo retrospectivo em que 20 doentes foram sujeitos à DBS. Os doentes qualificados para a cirurgia são os doentes idiopáticos com PD e que mostrem uma melhoria de, no mínimo, 30% na parte motora da UPDRS-MDS após o teste da levodopa. Os doentes excluídos são os doentes com parkinsonismos atípicos, com declínios cognitivos ou demência e com doenças psíquicas ou depressão. Para analisar os dados foram utilizados *t-tests* e para estudar os dados não-paramétricos utilizaram o teste de *Wilcoxon*. Percebe-se que a parte III da UPDRS-MDS, em *off* - medicação, teve uma melhoria de, aproximadamente, 49% bem como a parte II, que teve uma melhoria de, aproximadamente, 74%. Os autores apresentam-nos, ainda, *boxplots* onde é notória as diferenças da parte III da UPDRS-MDS, tal como podemos ver pela Figura 3.1, sendo que os doentes beneficiam muito após a DBS com a estimulação e a medicação em *on* e sofrem de piores condições de saúde nos casos de pré-operatório em *off* – medicação e pós-operatório *off* – medicação e estimulação. Efetivamente, pela observação da Figura 3.1 é possível perceber que existe uma diferença muito significativa nos valores totais de pontuação da parte III da UPDRS-MDS desde o pré-cirúrgico em *off* medicação até ao pós-cirúrgico em *on* medicação e estimulação. Na discussão dos resultados, os autores verificaram que em outros estudos semelhantes, a percentagem de melhoria da parte III da UPDRS-MDS em *off* – medicação variava entre, cerca de, 25% e 66%, já a parte II nas mesmas condições sofria uma melhoria entre 6% e 68%. Assim, os autores também concluem que a DBS melhorou significativamente os sintomas motores, as atividades da vida diária e as complicações induzidas pela medicação em doentes mais avançados de Parkinson.

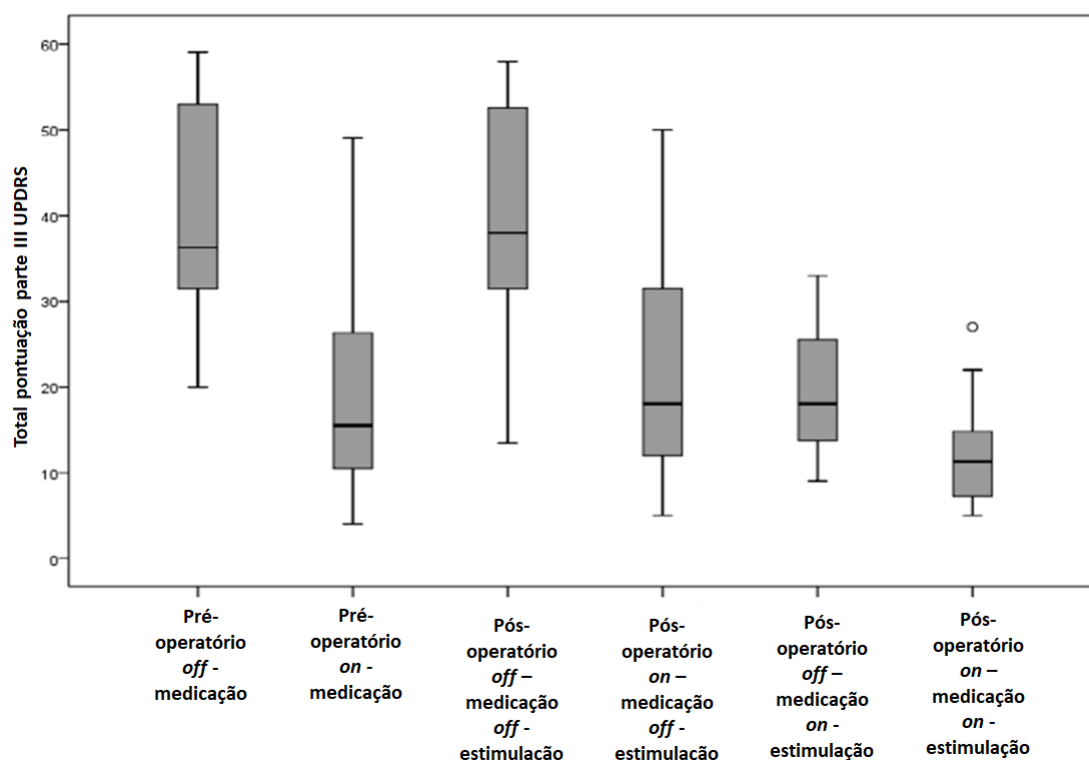


Figura 3.1: Alterações da parte III da UPDRS-MDS antes da operação e após a operação em diferentes combinações de estimulação e medicação em *on* e *off*. É perceptível que os casos de pré-operatório em *off* – medicação e pós-operatório *off* – medicação e estimulação são os que provocam maior aumento da pontuação da UPDRS-MDS, significando que o estado do doente sofre regressões. Na imagem UPDRS refere-se a UPDRS-MDS. Adaptado de [68].

No estudo desenvolvido por Shakal, Ramadan e Fawaz [8], com o objetivo de estudar o efeito da DBS na QoL e perfil motor e psíquico dos doentes com Parkinson no Egito, foram aplicados instrumentos como PDQ-39 e UPDRS-MDS a 14 doentes avaliados. A avaliação dos doentes foi feita antes da cirurgia e 6 a 9 meses após a mesma. Foi também realizado um teste com fármaco. O teste foi feito com o paciente em *off* - medicação, numa primeira fase e numa segunda fase em *on* - medicação. A análise estatística passou por *t-test* aplicado para amostras emparelhadas. Os resultados permitiram concluir que, após seis meses da cirurgia, existiu uma melhoria 50% dos sintomas motores, a toma de dose diária de medicação antiparkinsonica foi reduzida em mais de 50% e existiu melhorias significativas no humor. Já no que diz respeito à QoL, parecem existir melhorias ao nível da mobilidade, atividades da vida diária, bem estar emocional, comunicação e desconforto corporal.

Podemos concluir que os estudos feitos no sentido de comprovar a melhoria da QoL após DBS seguem todos a mesma estrutura: após os doentes serem selecionados como candidatos à DBS, os autores começam por aplicar um instrumento de recolha de dados, pode ser ele UPDRS-MDS, escala de *London*, PDQ-39 ou outros, antes da cirurgia; após a

cirurgia deve-se aplicar novamente os questionários utilizados na primeira fase. Depois, perceber se se está perante uma distribuição normal ou não, de forma a escolher o processamento estatístico que poderá ser utilizado na comparação da informação. Finalmente, os autores aplicam os testes estatísticos mais adequados à amostra tal como é feito no estudo [63], [64]. Esta será a estrutura que o presente estudo também irá seguir.

3.2 DBS: Um tratamento custo-efetivo

A literatura mostra que a DBS conduz a melhorias, sendo que a evidência de melhoria económica tem sido comprovada em vários estudos.

Spottke *et al.* [43] propuseram-se a estudar o estado de saúde, funções motoras e os custos médicos diretos da DBS. Para tal estudaram 16 doentes, que foram submetidos a este tratamento, e recolheram informação sobre custos através de vários registos médicos e recursos económicos médicos do próprio país, já os dados clínicos foram recolhidos através da UPDRS-MDS (ainda foram utilizados outros instrumentos para estudar o estado de saúde). A análise foi feita numa perspetiva de saúde e *health care provider*. Os dados obtidos de custos foram comparados utilizando o teste de *Wilcoxon* e foi possível concluir que a toma média de levodopa foi reduzida em 58% seis meses após a cirurgia, o que resultou numa queda dos custos diários relacionados com a toma de medicação.

Fraix *et al.* [69] desenvolveram um estudo em que o objetivo era conhecer os efeitos clínicos, qualidade de vida e custos económicos derivados da DBS. Para tal, estudaram 95 doentes submetidos à cirurgia de estimulação cerebral profunda e verificaram que, após 6 meses da cirurgia, o custo relacionado com a PD decresceu de 10 087€ para 1 673€, principalmente devido à diminuição da medicação. Esta poupança traduz-se num retorno do investimento da DBS, ao longo de 2.2 anos, de cerca de 36 904€, permitindo afirmar que este tratamento se mostra ser custo-efetivo a médio-longo prazo. Durante o período de observação, os custos avaliados foram os associados a hospitalização, visitas aos pacientes, cuidados auxiliares, medicação, consultas médicas e custo associado ao procedimento em si (cirurgia, material, *check ups*, custos relacionados com os neuroestimuladores...). E é de realçar a diferença significativa do pré e pós-operatório como podemos observar na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: **Valores de custos**, em €, de seis meses, **relativos aos cuidados dados a doentes com PD** antes e depois de serem submetidos à cirurgia de DBS. É de realçar os valores referentes à diferença, percebemos que há uma diminuição acentuada nos custos associados à medicação antiparkinsoniana, o que se traduz numa redução do custo final total. SS – Sem Significado. Importa referir que os custos de hospitalizações estão apenas relacionadas com PD. Adaptado de [69].

Custos	Pré-Operatório			Pós-Operatório			Diferença		<i>p-value</i>
	Média ± Desvio Padrão	Mediana	Média ± Desvio Padrão	Média ± Desvio Padrão	Mediana	Média ± Desvio Padrão			
Hospitalizações	1334 ± 2314	0	494 ± 1899	0	0	840 ± 2188		0,0005	
Consultas	203 ± 175	151	153 ± 128	129	129	50 ± 167		0,0065	
Cuidados Auxiliares	186 ± 229	161	181 ± 249	109	109	5 ± 258		SS	
Medicação antiparkinsoniana	8122 ± 4040	7986	624 ± 521	454	454	7498 ± 3865		<0,0001	
Outra medicação	243 ± 251	167	220 ± 279	136	136	23 ± 22		SS	
Custo Total	10087 ± 4887	10049	1673 ± 2111	1122	1122	8415 ± 4438		<0,0001	

Valldeoriola *et al.* [44] desenvolveram um estudo em que se pretendia avaliar as despesas médicas produzidas pela DBS e pelo melhor tratamento por medicação. Era objetivo, também, estabelecer uma comparação de QoL, efetividade e custos, por forma a estudar a taxa incremental de custo-efetividade. Para tal aplicaram questionários como a UPDRS-MDS (aplicada em *on*) e H&Y (aplicada em *on* e *off*) em dois grupos de 14 doentes cada um (um grupo que recebeu o MTM e o outro DBS) e dividiram os custos em duas categorias: os custos diretos médicos, que envolve os bens e serviços usados tanto para prevenção e diagnóstico como para tratamento e reabilitação, e os custos diretos não médicos, que estão relacionados com o doente, incluindo despesas relacionadas com a doença. Nos custos médicos os autores tiveram em conta o procedimento cirúrgico, incluindo hospitalização, medicação, os gastos relacionados com a sala de operação, procedimentos de diagnóstico, elétrodos da DBS, os fios de ligação e o neuroestimulador. Começaram por estudar os resultados da UPDRS-MDS durante 12 meses e compararam com os resultados entre os dois grupos de forma a conseguir medir a efetividade. Retirados estes dados, foi possível proceder para a análise estatística em que se fizeram medições repetitivas através do método ANOVA, seguido de *t-tests* corrigidos por múltiplas comparações com o método *Student-Newman-Keuls*. Para chegar aos resultados de custos e de efetividade utilizaram a TICE (Capítulo 2 - Equação 2.2). Os resultados finais mostraram uma melhoria mais significativa na UPDRS-MDS pós DBS do que o MTM. Já no que diz respeito a custos, a melhoria da UPDRS-MDS, devido à DBS, traduziu-se numa melhoria de, cerca de, 239€ enquanto que a TICE foi de 34 389€, permitindo aos autores chegarem à conclusão de que a DBS é um tratamento custo-efetivo.

Na Alemanha, Meissner *et al.* [70] também estudaram os custos relacionados com o tratamento por DBS. Para tal estudaram 11 doentes em Berlim, 17 em Dusseldorf e 18 em Kiel e estimaram os custos diretos na perspetiva dos seguros de saúde do estado. Para os doentes com seguros privados foram calculados os custos através do reembolso pelos seguros de saúde do estado. Os custos foram avaliados um ano e dois anos após a DBS. Para comprovar a efetividade da DBS, os autores utilizaram a parte III da UPDRS-MDS em três momentos: *baseline* que corresponde ao antes da cirurgia em modo *on*, depois de 12 meses da cirurgia em *on* de medicação e estimulação e depois de 24 meses nas mesmas condições que as anteriores. No que diz respeito aos resultados do estudo, Meissner *et al.*, após a aplicação de testes estatísticos, concluem que a diferença entre os custos foi significativa, sendo que o tratamento com medicação alcançou um total de 11 230€ antes da cirurgia, 3 766€ no primeiro ano após a cirurgia e 4 449€ após dois anos. Para tornar a informação mais visual os autores apresentaram *boxplots* para os custos relativos à medicação, admissões hospitalares e total para os três momentos de avaliação, na Figura 3.2 é apenas apresentado os *boxplots* relativos ao Total de custos, uma vez que espelham os custos de medicação e admissões hospitalares. A Figura 3.2 mostra que, efetivamente, durante o primeiro ano após a cirurgia os custos totais aumentaram face ao pré-cirúrgico, pois embora os custos relacionados com a medicação tenham diminuído neste período de tempo, existiu um aumento dos custos relacionados com as admissões hospitalares.

Já durante o segundo ano parece existir uma diminuição dos custos totais que se deve à diminuição de custos relacionados com a medicação e admissões hospitalares. Como conclusão, os autores dizem que a DBS, a partir do segundo ano, compensa os gastos tomados, sendo menos dispendiosa, e que os sintomas motores melhoram significativamente.

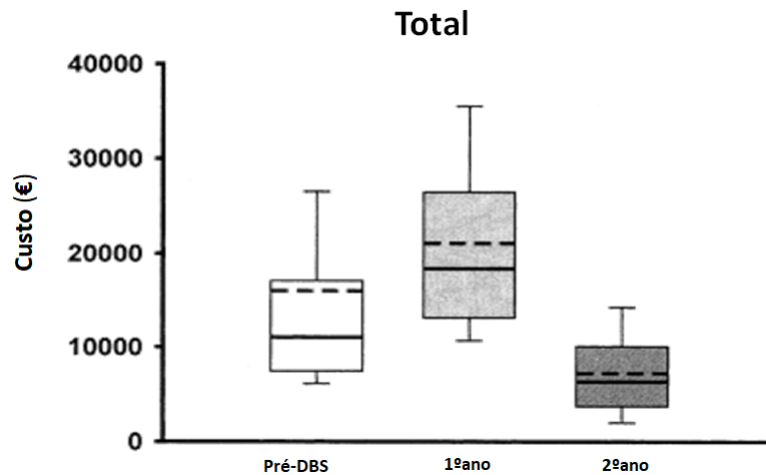


Figura 3.2: **Boxplots relativos aos custos totais.** Durante o primeiro ano existe um aumento dos custos totais, que se justificam pelo aumento dos custos relativos às admissões hospitalares e durante o segundo ano parece existir uma diminuição dos custos totais. As linhas a tracejado representam a média e as linhas preenchidas representam a mediana. As comparações feitas foram: o primeiro ano com o antes da cirurgia e o segundo ano com o primeiro ano. Adaptado de [70].

Com o objetivo de determinar as alterações dos custos de medicação associados à DBS, Charles *et al.* [71] fizeram uma análise retrospectiva a 16 doentes. Os autores definiram três cenários que permitiram o estudo dos custos diários da medicação antiparkinsoniana ao longo de 5 anos. Para tal assumiram que existiu um aumento de 10% dos requisitos relacionados com a medicação devido à progressão da doença. Projetaram três taxas de inflação no sentido de calcular e prever os custos futuros relacionados com a medicação aplicados nos cenários com e sem cirurgia tal como é exposto na Figura 3.3. Concluíram que após 1 ano de DBS existia uma redução de 32% e 39% após 2 anos na toma de medicação antiparkinsoniana. Assim, foi possível perceber que existe uma redução nos custos da medicação muito significativa a longo prazo, no geral.

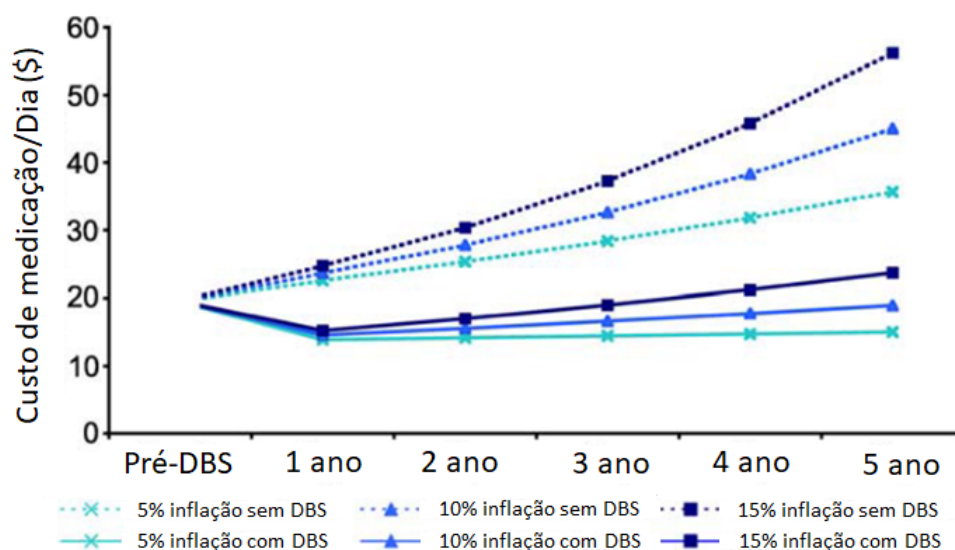


Figura 3.3: **Custos de medicação projetados ao longo de 5 anos para os dois cenários com DBS e sem DBS.** Charles *et al.* assumiram que a taxa incremental de medicação anual era de 10% e criaram 3 taxas de inflação de custos totais - 5%, 10% e 15%. Para a construção do gráfico os autores dizem ainda que os custos diários foram calculados em dólares do ano de 2002 a uma taxa de desconto (ferramenta utilizada para avaliar a rentabilidade de investimentos) de 3%. Adaptado de [71]

Para estimar os custos anuais da doença de Parkinson, numa perspetiva de sistema de saúde, família/próprio doente e sociedade, Mudiyanse *et al.* [72] realizaram um estudo com 87 doentes, que completaram questionários clínicos. Os dados foram recolhidos pelos questionários e através da *Medicare Australia*. Os próprios autores criaram uma tabela onde esta informação é perceptível, de uma forma adaptada e resumida pode ver-se pela Tabela 3.2. A média de custo anual por pessoa para o sistema nacional de saúde foi de 32 556 dólares australianos. Os autores concluem que a maior despesa está relacionada com hospitalizações, representado 69% do custo total. Por outro lado, concluem que os custos relacionados com doentes severos são quase quatro vezes superiores aos custos de doentes moderados.

Resumindo, já foi comprovado, em vários estudos estrangeiros, que a DBS se mostra ser uma terapia que provoca diminuição de custos a longo prazo quer por parte dos pacientes, quer pela parte dos cuidadores, quer por parte do hospital, falta agora dar este passo em Portugal.

Tabela 3.2: **Relação entre os diferentes custos e perspetivas analisadas.** A perspetiva da sociedade é a conjugação das perspetivas individual e sistema de saúde. Na parte dos transportes, quando se fala em Ambulância está a ser incluído o transporte por meio aéreo ou terrestre. Na parte dos serviços médicos estão incluídas as despesas relacionadas com médico geral, médico especialista, imagiologia e patologia. Já os serviços de saúde complementares incluem terapia ocupacional, terapia da fala, nutricionista, entre outros. A assistência domiciliária e serviços comunitários engloba a parte de Enfermaria, Assistentes de cuidado pessoal e cuidados informais. * quando o custo está associado à perspetiva; - quando o custo não está associado à perspetiva. Adaptado de [72].

	Perspetiva		
	Individual	Sistema de saúde	Sociedade
Hospital Público	-	*	*
Hospital Privado	-	*	*
Ambulância	-	*	*
Carro particular	*	-	*
Táxi	*	-	*
Serviços médicos	*	*	*
Medicação	*	*	*
Serviços de saúde complementares	*	*	*
Serviços de medicina dentária	*	*	*
Enfermaria	-	*	*
Assistentes de cuidado pessoal	-	*	*
Cuidados informais	*	-	*

3.3 Estudo económico da Doença de Parkinson em Portugal

Reese *et al.* [73], como primeira abordagem de estudo económico da PD em Portugal, recrutou 49 doentes. Estes doentes preencheram questionários de economia da saúde e foi utilizada a perspetiva da sociedade. Por isso os doentes forneceram a informação retrospectiva através dos questionário exaustivos aplicados em dois momentos. Num primeiro momento, no início do estudo, que refletem os custos que existiram no trimestre anterior à data do inquérito. Num segundo momento, após três meses o primeiro momento, para dar a informação relativa aos custos dos três meses que passaram desde a primeira avaliação até à segunda, sendo que a finalidade passava por ter dados económicos relativos a um semestre.

Os custos foram avaliados de uma perspetiva social e dividiram-se em custos diretos e indiretos. Relativamente aos primeiros, avaliados com recurso à Tabela 3.3, estão incluídos os custos do seguro de saúde, os custos de medicação (que podem sofrer alterações de custos consoante a comparticipação da Segurança Social), assistência hospitalar, assistência de ambulatório (o número de consultas ou número de diagnósticos de ambulatório foram multiplicados pelo valor de Assistência de ambulatório presente na Tabela 3.3). Os custos indiretos foram estudados tendo em conta a perda de produtividade, reforma prematura e baixa por doença.

Os dados de custos conseguidos pelas declarações dos doentes foram estudados através da média, mediana valores de máximos e mínimos ou percentagens. As comparações entre médias foram feitas com recurso ao método de *bootstrap* e foi considerado que o $\alpha = 0.05$. Como resultados anuais, foram obtidos custos totais de 2 717€, custos diretos de 1 722€ em que os principais custos contribuintes para tal foram os relacionados com medicação, com 544€, e cuidados hospitalares com 690€. No que toca a custos indiretos, foram totalizados 850€.

Os autores avaliaram, ainda, os fatores mais determinantes para os custos, a saber, o estadiamento de H&Y, pontuação da UPDRS-MDS, flutuações motoras, discinacias, dores, quedas, psicose, demência, depressão, hipotensão ortostática (pressão arterial baixa quando a pessoa se levanta) e idade. Os investigadores concluem dizendo que é necessário fazerem-se mais estudos económicos para que se criem programas de gestão clínica e económica da PD que melhorem a eficácia dos serviços de saúde.

Embora Reese *et al.* [73] tenham elaborado um estudo pioneiro muito completo sobre a realidade da Doença de Parkinson no país, ainda é possível acrescentar muita informação relevante, incluindo mesmo os custos relativos DBS.

Tabela 3.3: Exemplo de tipos e valores de custos associados à PD. Estes custos são apenas custos diretos, que foram conseguidos com documentos oficiais, como portarias ou informações do INFARMED, por exemplo. A coluna Custo refere-se a exemplos de custo unitário (por visita/por medicamento). Adaptado de [73].

Tipo de Custo	Descrição	Custo
Assistência hospitalar	Neurologia (gasto diário)	574.35€
	Reabilitação (gasto diário)	241.50€
Assistência de ambulatório	Médico de família	137.00€
	Neurologista	194.00€
Tratamentos Complementares	Fisioterapia	7.20€
	Terapia da Fala	8.40€
Medicação	Madopar 200/50 mg	6.16€
	Parkadina 100 mg	9.12€
Equipamento doméstico especial	Cadeira de rodas	175.00€
	Corrimão	59.00€
Outros cuidados	Cuidados domiciliários	35.39€

MATERIAIS E MÉTODOS

Referir que de uma forma geral, todos os estudos apresentados no Capítulo 3 têm em conta a qualificação dos doentes, a apresentação da estatística descritiva e a utilização de testes que apresentam *p-values* para estabelecer as devidas comparações, pelo que também este estudo se debruçou nestas ideias. Por outro lado, e embora fosse interessante considerar a abordagem, não foi feito o estudo *cross-over* entre momentos de avaliação de forma completa para o presente estudo, tal como é apresentado nos estudos [63]–[65], [67].

Para o presente estudo foram recrutados, cerca de, 30 doentes com doença de Parkinson. No entanto, devido à pandemia de *Covid-19* sentida no presente ano de 2020, a recolha dos dados ficou comprometida, fazendo com que a amostra do estudo ficasse reduzida a 16 doentes.

4.1 Amostra

4.1.1 Recolha dos dados

A amostra é constituída por doentes parkinsonianos submetidos ao procedimento cirúrgico da estimulação cerebral profunda e que tenham a estimulação ativa. Os dados da amostra relacionados com a QoL são de natureza ordinal, enquanto que os relacionados com os custos são de natureza contínua.

Os participantes são doentes operados desde janeiro de 2017 até meados de 2019 no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Cada doente teve de preencher um consentimento informado, sendo que lhe foi explicado como funciona o procedimento e que os dados são pseudonomizados, para que não seja possível identificá-lo (Apêndice A). Isto é, foi atribuído um pseudónimo (código) que só identifica o doente a quem conhece a chave dos pseudónimos.

Tal como nos estudos de Jiang, Chen e Tsai, de Chou, Taylor e Patil e de Piboolnurak *et al.* [62], [65], [67], por exemplo, também foi necessário fazer uma avaliação dos doentes que são elegíveis para a participação no estudo e aqueles, que por alguma razão, não estão aptos.

Como critérios de inclusão tomaram-se os seguintes:

- Doentes submetidos à cirurgia de estimulação cerebral profunda, com estimulação ligada;
- Doentes de Parkinson com funções mentais preservadas, ou com discreta alteração;

E como critérios de exclusão:

- Doentes com perturbações psíquicas ou com depressão;
- Doentes do sexo feminino grávidas;
- Crianças ou menores;
- Doentes com a compreensão comprometida;
- Doentes com eletroestimulador desligado;
- Doentes com alguma patologia clínica associada que possa interferir na avaliação, como Poliomielite (doença infecciosa que pode causar paralisia).

A aplicação dos questionários foi feita nas consultas que são executadas no âmbito dos cuidados médicos habituais a prestar ao doente no Serviço de Neurologia do CHULN. Tanto os entrevistadores como os restantes profissionais de saúde estão sujeitos ao segredo médico e os dados extraídos são pseudonomizados com atribuição de uma chave de correspondência aos dados previamente colhidos. O doente individual não será identificável ou identificado na base do estudo como anteriormente referido. Este processo não envolve riscos para o paciente e como não é um estudo interventivo também não traz benefícios diretos.

Os dados recolhidos provêm da aplicação dos instrumentos – questionários UPDRS-MDS e *London*. Numa primeira fase, foi necessário aplicar estes instrumentos **antes do doente ser submetido à cirurgia em modo *off* e *on* de medicação**, uma vez que são auxiliares na decisão da realização da cirurgia. Estes dados foram recolhidos previamente pelo centro hospitalar, antes do presente estudo ser proposto. Para os efeitos desta dissertação, foram apenas recolhidos os dados relativos ao pós-cirúrgico. **Após** seis meses da **realização da cirurgia**, são recolhidos dados dos questionários na condição de ***on-estimulação***, sendo, por isso, necessário perceber primeiro se um dos critérios de inclusão está assegurado ou não: a estimulação estar ligada. Não foi possível fazer a avaliação após seis meses para todos os doentes, pelo que alguns destes foram sujeitos ao questionário na consulta de acompanhamento anual. Esta diferença temporal prende-se com o facto de

existirem doentes que foram operados ao longo do ano de 2019 e se se esperasse um ano para proceder à análise, o estudo não seria apresentado durante o tempo que é imposto. O estudo desenvolvido por Hammer *et al.* [66] também avaliou doentes em diferentes períodos, por exemplo após 9 meses de realizada a cirurgia, após 12 meses, entre outros. E mesmo assim os resultados obtidos neste estudo foram promissores. Referir que a amostra estudada é emparelhada com três momentos (pré-off, pré-on e pós cirurgia), uma vez que os momentos de avaliação estudados estão relacionados entre si.

Importa mencionar que a recolha de **dados relativos ao pré-cirúrgico** em modo *on*, ocorre **aquando o teste da levodopa**. Assim, a recolha dos dados da UPDRS-MDS neste momento é feita em modo *on*-medicação de uma toma única e de elevada dose de levodopa, o que implica resultados de uma resposta máxima à medicação. Foi neste sentido que se criou um cenário hipotético a que se chamou o melhor tratamento por medicação (MTM já referido nos capítulos anteriores) através da conjugação dos dois momentos avaliados: pré-cirúrgico em *on* e pós-cirúrgico. Este cenário corresponde ao pré-operatório em modo *on* mas apenas com 100% da medicação. Foi criado porque o doente não pode estar sempre com a medicação 150%. Tal pode induzir a complicações secundárias indesejáveis. Por outro lado, porque permite estabelecer uma comparação mais fidedigna com o pós-cirúrgico, dado que é mais realista. O MTM foi comparado apenas com o momento pós-cirúrgico. Como a comparação é feita entre apenas duas amostras não foi utilizado o teste de *Friedman*, mas sim só do de *Wilcoxon*. Os valores do MTM para cada doente são calculados pela Equação 4.1:

$$Pre_{100\%} = Pos + \frac{1}{3} \times (Pre_{off} - Pos) \quad (4.1)$$

em que *Pos* é referente à avaliação após a cirurgia, o *Pre_{off}* refere-se à avaliação pré-cirúrgica e o $\frac{1}{3}$ corresponde à posição conservadora assumida para se estudar o valor da UPDRS-MDS a 100% de resposta de levodopa.

De forma a que o processo de recolha dos dados se torne mais visual, apresenta-se o fluxograma 4.1. Neste é possível verificar a divisão entre a recolha dos dados feita antes e para o presente estudo. São também mencionados as etapas que os avaliadores tinham presentes para poderem prosseguir.

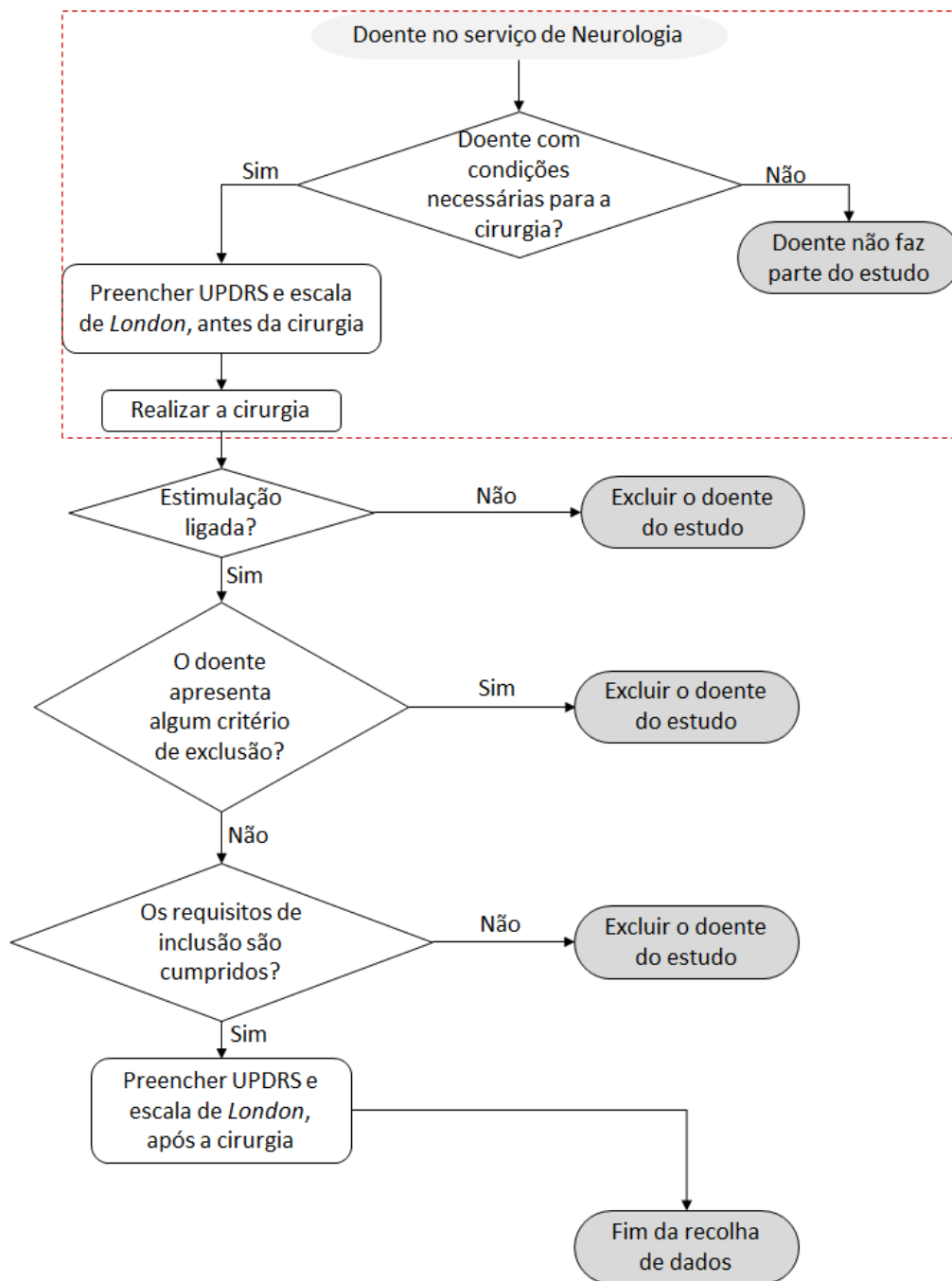


Figura 4.1: Fluxograma que esquematiza o processo de recolha dos dados para a presente dissertação, auxiliando a leitura. Há uma parte da recolha que foi previamente recolhida (dentro da caixa a tracejado vermelho), que corresponde ao preenchimento das escalas UPDRS-MDS e *London* antes da cirurgia de estimulação cerebral profunda. Importa realçar o ponto em que se questiona se os requisitos de inclusão são cumpridos, uma vez que doentes com demência, ou que não tenham a função mental preservada, mesmo que com estimulação ligada, não podem fazer parte do estudo. Na figura, UPDRS refere-se a UPDRS-MDS.

4.1.2 Avaliação Clínica

Como referido anteriormente, os instrumentos de avaliação clínica utilizados foram o questionário UPDRS-MDS e escala de *London*. Inicialmente, foi explicado o estudo e era pedido que o doente assinasse o consentimento informado. Neste momento o doente pode colocar questões ou dúvidas sobre o mesmo ou sobre o estudo em si.

O primeiro questionário a ser preenchido era a escala de *London*. O questionário tem seis questões com resposta de 1 a 6, onde a resposta “1” corresponde à normalidade - o doente consegue realizar as atividades sem ajuda de ninguém - e a resposta “6” indica que o doente precisa de ajuda para tudo, ou está dependente de alguém. As seis questões incidem sobre:

1. Mobilidade: Reflete se o doente tem a capacidade de se mover de um sítio para outro ou se a sua saúde o limita de alguma forma, fazendo com não consiga sair da cama ou de casa, por exemplo;
2. Independência Física: Esta questão serve para o avaliador perceber se o doente consegue tomar conta de si próprio, ou se precisa de ajuda para realizar as tarefas;
3. Ocupação: Pretende-se perceber se a saúde do doente limita em alguma forma as atividades de trabalho ou lazer, como trabalho doméstico, jardinagem ou ler;
4. Integração social: Questiona-se o doente se consegue conviver com outras pessoas ou se considera que não está à vontade com as pessoas, sendo, por isso, impossível relacionar com as pessoas, inclusive quem cuida do próprio;
5. Orientação: Após refletir sobre o mundo à sua volta, o doente deve responder se considera que o seu estado de saúde o impede, ou não, de compreender o que passa, se consegue pensar, ouvir, falar sem problemas;
6. Independência económica: Esta questão está mais relacionada com o facto de o doente conseguir pagar o que lhe faz falta, ou se, de alguma forma, a sua saúde lhe fez gastar mais dinheiro ou receber um ordenado mais baixo.

Após preenchido este questionário, os avaliadores explicavam que o passo seguinte passou por preencher a escala UPDRS-MDS [15]. A parte I da UPDRS-MDS está relacionada com os aspetos não motores das experiências da vida diária e está dividida em duas componentes: A e B. A componente A tem seis questões que são preenchidas pelo avaliador, que contemplam os comportamentos complexos, como a disfunção cognitiva ou apatia. Já a componente B tem sete questões que devem ser preenchidas pelo doente (que pode ter ajuda do cuidador). Estas 7 questões avaliam questões da experiência de vida diária, como problemas do sono ou problemas urinários. A parte II foca nos aspetos motores de experiência da vida diária e tem treze questões. Por exemplo, tem questões relacionadas com a fala, vestir ou escrever. A parte III é aquela que requer mais atenção

por parte dos avaliadores, uma vez que é onde se realiza a avaliação motora, nesta fase é necessário perceber se o doente faz medicação, se sim, quando foi a última toma e em que estado se encontra, se em *on* ou *off* de medicação. Cada questão fornece informação sobre a tarefa que o doente deve executar e o avaliador deve pontuar consoante o desempenho que observa no doente. Nesta parte existem 14 questões, relacionadas com movimento das mãos, rigidez ou até expressão facial. Finalmente, a parte IV pretende avaliar as complicações motoras, incluindo discinésias, distonia e flutuações motoras. Informação mais detalhada sobre cada questão da UPDRS-MDS pode ser encontrada no Apêndice B.

Referir, mais uma vez, que todos os dados clínicos obtidos, resultantes da aplicação dos questionários, são ordinais.

4.2 Processamento dos dados clínicos

Após os questionários estarem preenchidos em suporte papel, foi necessário passar para o formato digital criando uma base de dados que contenha a informação.

Começou-se por pseudoanonimizar os dados, criando uma chave conhecida apenas pelo avaliador principal. Desta forma, não é possível identificar o doente com a informação contida nesta dissertação. O passo seguinte, passou por se guardar a informação em formato digital em *Excel*® e analisar os valores.

Neste momento, constatou-se que existiam dados em falta (MV - *missing values*). A primeira tarefa quando ocorrem MV passa por perceber que tipo de MV são: se são MAR, MCAR ou MNR. No caso da presente dissertação concluiu-se que seriam MCAR, uma vez que a distribuição se mantém igual com MV e sem MV e porque não há uma justificação sistemática para a falta de valores (os gráficos das distribuições com e sem MV encontram-se no Apêndice C). A propensão para existir MV nos presentes dados é completamente aleatória, sendo que não existe relação com quaisquer outros valores da amostra, mas sim com o facto de algumas das respostas não serem preenchidas pelos doentes por esquecimento ou por pensarem que não são relevantes. Dos 16 doentes analisados, um apresenta MV no pré-cirúrgico modo *off* (com 26 das 59 perguntas em falta, o que corresponde a 44% dos valores) e três apresentam MV no modo *on* (1 com 14% e 2 com 44% dos valores em falta). Importa realçar que a falta destes dados não altera a qualidade dos dados observados. No Capítulo 2 referiu-se as duas soluções mais adequadas a este trabalho: eliminar os MV ou substituí-los pela mediana. A solução de substituição dos MV pela mediana, mostrou-se ser a solução mais válida. A falta de valores é aleatória, isto é, os valores estão em falta em certos casos pontuais onde não foi possível preencher os questionários ou no caso de os doentes se esquecerem de preencher alguma questão e estamos perante dados ordinais.

4.3 Análise dos dados clínicos

A análise dos dados clínicos ordinais foi feita utilizando o *software* estatístico *RStudio*®, sendo que foi utilizado para a aplicação dos testes estatísticos e criação de gráficos.

4.3.1 O estudo da distribuição da amostra

Após organização dos dados, o primeiro passo para o estudo passa por avaliar a distribuição que os mesmos seguem. A distribuição foi estudada coluna a coluna de cada questão da UPDRS-MDS e Totais com recurso a histogramas.

Para tal é necessário partir da premissa que os dados provêm de uma amostra que segue uma distribuição normal, sendo esta a hipótese nula inicial.

Com a aplicação do teste de SW, é possível aceitar ou rejeitar esta H_0 : se se obtém um *p-value* inferior a 0.05 então podemos rejeitar H_0 e aceitar a hipótese alternativa que nega que os dados têm origem numa amostra que segue uma distribuição normal. Caso se obtenha um *p-value* superior ou igual a 0.05 não se pode rejeitar H_0 , nesse caso deve observar-se a distribuição da população através do histograma e comparar com a distribuição normal. Se a diferença não for significativa então pode-se considerar que os dados provêm de uma amostra normal. Contudo esta aproximação poderá levar a erros nos resultados finais. É necessária muita prudência quando se assume este tipo de aproximação, na medida em que podem ser camuflados alguns resultados. Se a diferença é significativa, deve-se aplicar mais teste e estudar melhor a distribuição dos dados, de forma a que se consiga, efetivamente, chegar a uma conclusão em relação à distribuição dos dados.

O teste de SW teve de ser aplicado a cada momento de avaliação em cada pergunta. Cada pergunta tem 3 colunas com dados relativos a 3 momentos de avaliação (pré-cirurgia em *off* e *on*-medicação e pós-cirurgia *on*-estimulação) e existem 3 populações a estudar, pelo que é necessário aplicar este teste 3 vezes, uma vez a cada coluna. O teste à normalidade assemelha-se de extrema importância, uma vez que é necessário tomar a decisão de que testes usar: usar testes paramétricos ou usar testes não paramétricos. Os testes não-paramétricos, como foi referido no Capítulo 2, são utilizados quando não se conhece a distribuição da população e, portanto, devem ser utilizados quando se obtém um *p-value* inferior a 0.05 ou quando a distribuição não segue uma gaussiana.

De forma a auxiliar a leitura, esta informação é esquematizada no fluxograma da Figura 4.2.

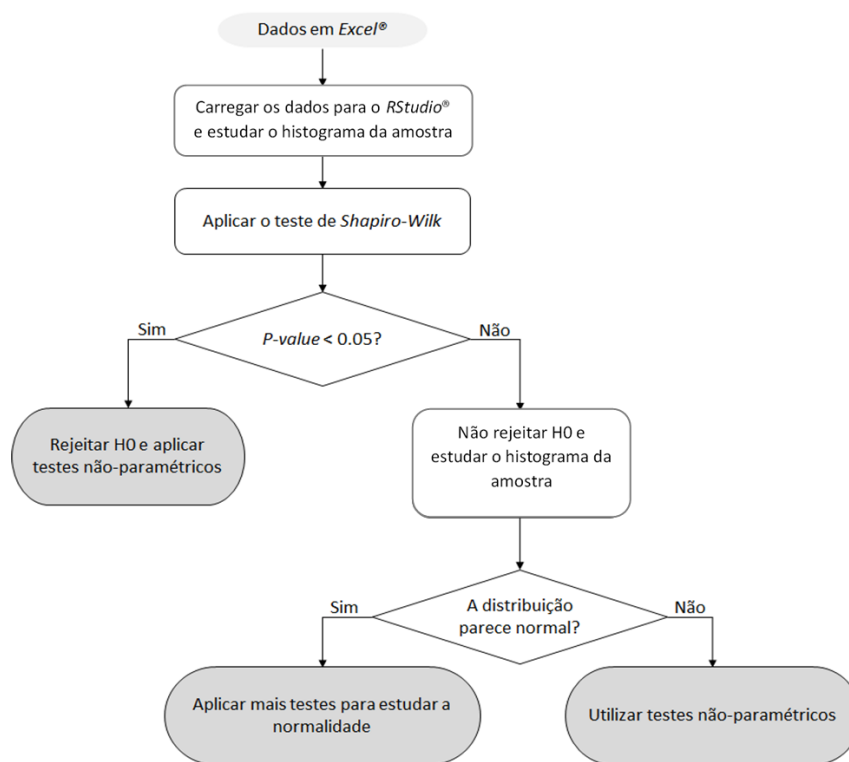


Figura 4.2: **Metodologia a aplicar aos dados para estudar a distribuição dos mesmos.** Esta deve passar pelos passos indicados no fluxograma.

4.3.2 Aplicação dos testes não paramétricos

A aplicação de testes não paramétricos foi feita para estudar a diferença entre os três momentos de avaliação.

A comparação deve ser feita, numa primeira fase, entre os três momentos em si. Se se concluí que não há diferença significativa entre os três momentos, então não é necessário aprofundar o estudo, uma vez que se considera que os três momentos têm características semelhantes. Se, por outro lado, se percebe que existe uma diferença entre os três momentos, torna-se necessário estudar essa diferença.

Para estudar os três momentos relacionados com o pré e pós-cirúrgico, aplicou-se o teste de *Friedman*. Caso o *p-value* fosse inferior a 0.05 então deve-se rejeitar a hipótese nula e pode-se afirmar que existem diferenças significativas entre as amostras analisadas. Caso se obtivesse um *p-value* que não cumprisse as condições de rejeição da hipótese nula, dever-se-ia considerar que a diferença não era significativa entre os momentos avaliados.

O teste de *Friedman* foi aplicado a cada pergunta da UPDRS-MDS e no Total da parte I, no Total da parte II, no Total da parte III e no Total.

Como foi possível rejeitar todas as hipóteses nulas para os totais envolvidos, foi possível perceber que os três momentos apresentavam diferenças significativas. Contudo, tal como foi visto no Capítulo 2, este teste não tem a capacidade de localizar a diferença e, por isso, foi necessário um novo teste. As questões da UPDRS-MDS que não permitiram

rejeitar a hipótese nula, não seguiram para estudos futuros, dado que não são apontadas diferenças significativas entre os três momentos.

Para comparar os momentos dois a dois de forma a conseguir em quais dos momentos existiam uma diferença de valores, foi aplicado o teste de *Wilcoxon*. Este teste foi aplicado a todas as questões da UPDRS-MDS que permitiram rejeitar H_0 no teste de *Friedman* e a todos os totais.

Assim, foi possível perceber onde é que existiam diferenças e se a pós-cirurgia apresentava uma diferença significativa dos casos pré-cirúrgicos.

Para que as hipóteses nulas e alternativas fiquem claras é apresentado o seguinte resumo:

- Teste de SW

H_0 : os dados referente aos dados da UPDRS-MDS provém de uma amostra com distribuição normal

H_1 : os dados referente aos dados da UPDRS-MDS não é originária de uma amostra com distribuição normal

- Teste de *Friedman*

H_0 : as medianas dos dados analisadas em conjunto são estatisticamente iguais (sugere, neste caso, que os efeitos do tratamento são nulos)

H_1 : as medianas dos dados analisadas em conjunto são estatisticamente diferentes

- Teste de *Wilcoxon*

H_0 : a diferença entre as medianas dos pares de dados analisados é igual a zero

H_1 : existe diferença entre as medianas dos pares de dados analisados

4.3.3 Estudo com reamostragem

4.3.3.1 *Bootstrap* aplicado aos *p-values*

De forma a se estudar os *p-values* obtidos como resultado da aplicação do teste de *Wilcoxon*, foi aplicada a técnica de *bootstrap* aos dados que permitiram rejeitar a hipótese nula do teste de *Friedman* e que, por isso, foram sujeitas ao teste de *Wilcoxon*. Assim, o *bootstrap* foi aplicado apenas às matrizes criadas para o teste de *Wilcoxon* com duas colunas relativas a dois momentos da avaliação distintos.

O objetivo passa por criar tantas amostras quanto se queira, com as suas próprias características estatísticas, e estudar os *p-values* dessas amostras geradas. Após obter todos os *p-values* pode-se estabelecer uma comparação entre esses e o *p-value* obtido na amostra inicial para o teste de *Wilcoxon* em cada comparação. Depois, poder-se-á comparar com o nível de significância para se perceber qual o grau (percentagem) de confiança que se tem a rejeitar uma hipótese nula.

4.3.3.2 Reamostragem aplicada à amostra inicial

Se por um lado, se torna interessante estudar os *p-values* com *bootstrap* com o intuito de se chegar às conclusões acerca da probabilidade de se obter o *p-values* menor que o nível de significância, também se torna interessante aplicar a técnica estatística de reamostragem para reforçar os resultados dos testes aplicados à amostra inicial.

Uma vez que se dispõe de uma amostra de apenas 16 doentes, o processo de reamostragem permitiu fazer um estudo interessante na medida em que se reforçou a variabilidade da mesma. Desta forma, a amostra inicial com 16 doentes é uma amostra emparelhada e a reamostragem foi feita para os resultados do Total parte I, Total parte II, Total parte III e Total da UPDRS-MDS, bem como os testes estatísticos aplicados.

Foram geradas 499 amostras pelo processo de reamostragem e foram todas guardadas em uma matriz para cada um dos totais estudados (*Total_Final*, *Total1_Final*, *Total2_Final* e *Total3_Final*). Depois, procedeu-se à aplicação dos testes estatísticos de *Shapiro*, *Friedman* e *Wilcoxon*. Os *p-values* resultantes da aplicação dos testes foram guardados em vetores.

Para estudar os resultados, foram feitos histogramas com os valores de *p-values* guardados nos vetores para esse efeito, permitindo ter a informação de forma mais visual. Concluiu-se que os resultados obtidos para a amostra inicial foram confirmados com esta técnica.

4.4 Análise dos dados económicos

4.4.1 Recolha dos dados económicos

Com o intuito de estudar a custo-efetividade da DBS, foram recolhidas informações por forma a calcular os custos relacionados com a mesma e com outras áreas da doença de Parkinson. Os custos são dados contínuos. Estes foram conseguidos através do *software* utilizado no CHULN para armazenar e processar as informações dos doentes, através da Portaria 254/18 [74] e através do site do *Infarmed* (com acesso à base de dados INFOMED).

Através da informação disponível do *Infarmed*, foi possível ter acesso os medicamentos que os doentes tomam, com respetiva dosagem, e perceber quais os custos associados aos mesmos. Os preços disponibilizados no *Infarmed* são os preços de venda ao público (PVP), utilizados para estudar a perspetiva do SNS, e Preço Utente, que é o preço que o doente paga e que foi utilizado para estudar a perspetiva Individual. De entre todos os medicamentos disponibilizados, foram escolhidos aqueles cujos preços eram intermédios, pois há doentes que compram os genéricos mas também há doentes que compram os medicamentos mais caros. Também a quantidade de comprimidos por embalagem foi tida em conta, foi escolhida a embalagem com mais comprimidos para cada um dos medicamentos.

Os dados recolhidos da plataforma utilizada no CHULN são a informação relativa à medicação feita pelos 16 doentes antes e depois cirurgia, para que fosse possível calcular

as despesas relacionadas com a mesma, informação relativa ao número de horas a dormir, períodos em *off*, *on* sem discinésias, com discinésias não dolorosos e com discinésias dolorosas ao longo do dia, preço dos medicamentos e preço dos parâmetros hospitalares avaliados.

A construção da base de dados com estas informações e os cálculos efetuados (e todo o processamento inerente) foram feitos em *Excel*®.

4.4.2 Metodologia

Para analisar economicamente a estimulação cerebral profunda e os gastos da PD em geral foi necessário perceber que os custos podem ser diretos ou indiretos e podem ser diferentes consoante a perspetiva tomada. Na realidade, tal significa que existem diversas perspetivas e cada uma vai apresentar custos diferentes. O estudo de Mudiyanse et al. [72] revela-se de extrema importância para a presente dissertação, uma vez que foi seguida a abordagem tomada pelos autores. Assim, foram estudadas três perspetivas diferentes já mencionadas na Secção 2.1.3:

- Perspetiva do doente: nesta análise é tido em consideração todas as despesas que o doente têm, incluindo mesmo a medicação comparticipada pelo estado, consultas, entre outros.
- Perspetiva do SNS: análise que vai conter todas as despesas pagas pelo Estado Português.
- Perspetiva da sociedade: análise tendo em conta a conjunção das perspetivas anteriores, é o total da perspetiva individual e da perspetiva do SNS.

Nesta fase, importa destacar a perspetiva da sociedade que deverá ser aproximadamente igual à soma das perspetivas do doente e do SNS. Torna-se útil fazer esta análise, uma vez que todos os contribuintes têm um papel ativo, ou seja, toda a sociedade tem uma ação direta ou indireta no que diz respeito aos custos da PD. Importa destacar que esta perspetiva varia de cultura para cultura, de estado para estado, e, portanto, será de esperar que neste estudo esta perspetiva se aproxima o mais possível do que é a realidade portuguesa.

Tal como nos estudos de Fraix et al. e de Mudiyanse et al. [69], [72], também este estudo considera que os custos estão associados a hospitalização, medicação, internamento, procedimento cirúrgico inerente, entre outros cuidados.

O estudo de Reese et al. [73] revela-se importante para a presente dissertação, uma vez que se teve em consideração a análise económica feita, nomeadamente os custos diretos e indiretos que os autores utilizaram. Contudo, este estudo não analisa os custos relativos ao procedimento cirúrgico - DBS - que é um objetivo da presente dissertação. Assim, foi feita uma análise económica que engloba custos relacionados com o procedimento de neuromodulação, incluindo todos os processos inerentes a este, e os custos diretos e indiretos do estudo Reese et al. [73].

4.4.2.1 Custos Diretos

Para estudar os custos diretos e as diferentes perspectivas observe-se a Tabela 4.1

Tabela 4.1: **Análise das três perspectivas económicas.** Cada fator estudado tem impacto em determinada perspectiva e, por isso, tem de ser visto como tal. Com RM-CE pretende-se analisar as ressonâncias magnéticas e com TAC-CE Tomografia Axial Computorizada. * indica que o fator tem de ser tido em conta na perspectiva. - significa que não deve ser tido em conta na perspectiva. Análise adaptada de [72].

	Individual	SNS	Sociedade
<i>Cirurgia de Parkinson</i>			
DBS - 1º tempo operatório	-	*	*
DBS - 2º tempo operatório	-	*	*
<i>Assistência hospitalar</i>			
Hospital Público	-	*	*
<i>Cuidados de saúde</i>			
Fisioterapia	*	*	*
Terapia da fala	*	*	*
Consulta de Psiquiatria	*	*	*
Avaliação neuropsicológica (2 sessões)	*	*	*
<i>Imagiologia</i>			
RM-CE (crânio com suplemento de contraste)	*	*	*
TAC-CE	*	*	*
TAC-CE (com suplemento de contraste)	*	*	*
<i>Medicação</i>			
Medicação antiparkinsoniana	*	*	*
<i>Cuidados no domicílio</i>			
Cadeira de rodas	*	-	*
Corrimão	*	-	*

O custo relacionado com a Cirurgia de Parkinson encontra-se dividido em duas componentes: o “1º tempo operatório” está relacionado com a colocação dos elétrodos no núcleo a estimular, o “2º tempo operatório” consiste na colocação dos cabos de extensão e estimulador. Esta divisão em tempos é justificada pela divisão feita em termos de custos das duas ações.

Para o presente estudo apenas foram consideradas as hospitalizações públicas. Este tipo de hospitalizações estão relacionadas com a Diária Internamento - Perturbações degenerativas do sistema nervoso e incluem os custos de enfermagem e reabilitação. A Assistência Hospitalar foi estudada segundo o nível de severidade presente na Portaria 254/2018 [74] e para o caso dos doentes antes de serem operados estes níveis podem variar, mais ou menos, entre 3 a 4, sendo a escala de 1 a 4. Ao assumir que um doente

está em estado *moderate*, ou seja um nível de severidade igual 3, assume-se uma posição de estudo conservadora; se por outro lado se assume que o doente está em nível *severe*, isto é nível de severidade igual a 4, então faz-se uma análise de sensibilidade. Estas duas posições vão permitir estudar os custos diretos tendo em consideração o estado de saúde do doente.

Os custos relacionados com os Serviços médicos são tidos em conta nos custos relativos à Assistência Hospitalar.

Os Cuidados de saúde referidos na Tabela 4.1 estão relacionados com a necessidade de nalguns doentes se proceder a fisioterapia e terapia da fala após a intervenção cirúrgica. Normalmente, em dois anos são feitos seis meses de terapia da fala, intercalado com intervalos de repouso. No final dos dois anos são realizadas, cerca de, 26 sessões de terapia da fala, uma por semana sensivelmente. Antes de se proceder à intervenção cirúrgica é necessário fazer-se uma avaliação neuropsicológica e psíquica do doente, de forma a perceber se é um candidato apto para a cirurgia ou não. Na parte de Imagiologia consideram-se as imagens médicas utilizadas para auxiliar a cirurgia de Parkinson, nomeadamente ressonâncias magnéticas ao crânio (RM-CE) e tomografias axiais computadorizadas (TAC-CE). Já na parte de Medicação são tidos em conta todos os medicamentos antiparkinsonícos administrados aos doentes do estudo. Inicialmente, foi calculado quantos comprimidos cada doente toma por ano. Depois, calculou-se quantas caixas são consumidas anualmente por doente e quais os gastos associados. Posteriormente, procedeu-se à média destes gastos. Foi este valor que foi utilizado na componente *Medicação*. Esta análise foi feita para a medicação pré e pós cirúrgica para a perspetiva do SNS e Individual. Por último, foram considerados os Cuidados no domicílio que estão relacionados com os custos que os próprios têm em adaptar o seu seio familiar a PD.

A análise dos custos diretos foi também dividida entre custos diretos antes da cirurgia e depois da cirurgia. Estes últimos, por sua vez, foram divididos em custos com implante recarregável e custos com implante de duração finita.

4.4.2.2 Custos Indiretos

Os custos indiretos são aqueles relacionados com a perda de produtividade, reforma prematura ou até mesmo baixa por doença, ou seja tudo o que de uma forma indireta cria custos devido a PD.

Para se quantificar este tipo de custos deve ser utilizada a seguinte Equação 4.2:

$$C_I = \frac{D_R}{30.44} \times M_S \quad (4.2)$$

em que C_I corresponde aos custos indiretos, D_R indica os dias que faltam até o doente se reformar considerando a diferença da sua idade até aos 66 anos (ano da reforma em Portugal em 2020), 30.44 é o valor médio de dias por mês do calendário e M_S representa a média salarial do país, que em dezembro de 2019 era de 1418€, segundo o Instituto Nacional de Estatística [75].

Começou-se por calcular a diferença entre a idade da reforma e a idade dos doentes, depois procedeu-se à conversão do valor em anos para o valor em dias, dividiu-se pelo valor 30.44, de forma a ter a estimativa dos dias e, finalmente, multiplicou-se pelo valor de 1418€.

4.4.3 TICE

A fase seguinte passa por calcular a taxa incremental de custo-efetividade. Esta taxa pode ser calculada pela Equação 2.2 do estudo desenvolvido por Valldeorila *et al.* [44] que se apresenta novamente apenas para simplificar a leitura:

$$TICE = \frac{Custo(DBS) - Custo(MTM)}{TotalUPDRS(DBS) - TotalUPDRS(MTM)}$$

Comece-se por analisar o numerador. No que diz respeito ao $Custo(DBS)$, foram tidos em conta os aspetos referenciados na Tabela 4.1, respeitante ao pós-cirúrgico. A saber, custos da Cirurgia de Parkinson, Assistência Hospitalar (incluindo Serviços médicos), Cuidados de saúde, Imagiologia e Medicação (feita por cada um dos 16 doentes após a cirurgia). Nesta fase foi utilizada a divisão entre a análise económica com estimulador recarregável e análise económica com estimulador de duração finita, uma vez que os custos entre ambos são diferentes.

O $Custo(MTM)$ foi calculado utilizando os custos relacionados com a doença de Parkinson antes da cirurgia, em que, por isso, o doente estava sujeito exclusivamente a tratamento farmacológico. Foram utilizados os custos da Tabela 4.1 sobre Assistência Hospitalar (com Serviços médicos incluídos), Cuidados de saúde, Medicação (feita por cada um dos 16 doentes antes da cirurgia) e Cuidados no domicílio para esta fase.

Relativamente ao denominador, o valor $TotalUPDRS(DBS)$ corresponde à soma das 3 partes da UPDRS-MDS avaliadas depois da cirurgia.

Para estimar o valor de $TotalUPDRS(MTM)$ foi necessário utilizar a seguinte Equação 4.3:

$$TotalUPDRS(MTM) = Pre_{off} \times \frac{horas_{off}}{horas_{acordado}} + Pre_{100\%} \times \frac{horas_{on}}{horas_{acordada}} \quad (4.3)$$

onde Pre_{off} corresponde ao valor da soma das 3 partes UPDRS-MDS avaliadas antes da cirurgia em med - off, $horas_{off}$ corresponde ao número de horas que os doentes estão em off durante um dia, $horas_{acordado}$ o número de horas que os doentes estão acordados por dia, $Pre_{100\%}$ corresponde ao valor da UPDRS-MDS antes da cirurgia após o teste da levodopa, mas com 100% de dose deste fármaco e $horas_{on}$ corresponde às horas em on que os doentes experienciam por dia. O valor $Pre_{100\%}$ é o valor obtido pela Equação 4.1 relativo ao cenário criado para o MTM. Tanto as $horas_{off}$ como as $horas_{on}$ apresentavam valores em falta. Como são dados contínuos, este problema de MV foi resolvido pela substituição dos valores com a média. As $horas_{on}$ contemplam as horas em que o doente esteve em on sem discinésias, com discinésias não incómodas e com discinésias incómodas.

Estas últimas não foram adicionadas às $horas_{off}$, uma vez que estas discinésias não são dolorosas.

Inicialmente, foi estimado o número de horas que cada um dos 16 doentes está a dormir e acordado por dia. Depois, procedeu-se ao estudo do número de horas que o doente está em *on*. Neste caso, foram tidas em conta as horas em *on* sem discinésias, com discinésias incómodas e não incómodas. Para calcular as taxas incrementais utilizou-se os valores obtidos no estudo dos custos diretos para o valor do custo do MTM e da DBS. Os valores para os totais no denominador são os resultados do cenário do MTM e do momento de avaliação pós-cirúrgico.

O denominador foi calculado doente a doente e depois procedeu-se à média destes valores. A TICE foi calculada utilizando as médias de custos, no numerador, e as médias de Totais de UPDRS-MDS no denominador.

RESULTADOS

Antes de prosseguir para a análise dos resultados obtidos, importa referir que embora tenham sido recolhidos dados relativos ao questionário de *London*, não foi feita a análise dos mesmos. O número de questões desta escala é reduzido, bem como o número de doentes que responderam ao questionário. Se este último número tivesse sido maior talvez fosse possível retirar informação relevante para adicionar ao trabalho. Assim, foram apenas utilizados os dados da UPDRS-MDS para o estudo relacionado com a QoL dos doentes e estudo económico.

5.1 Estatística Descritiva da amostra

Comece-se por estudar a estatística descritiva obtida para os valores do Total da UPDRS-MDS da amostra dos 16 doentes. A amostra foi constituída maioritariamente por doentes do sexo masculino, tal como se pode observar pelo gráfico apresentado na Figura 5.1. Por sua vez, a média \pm desvio padrão de idades dos doentes avaliados foi de 64.38 ± 8.66 anos. Já no que diz respeito ao número de anos que os doentes têm Parkinson a média \pm desvio padrão foi de 12.25 ± 4.60 anos. Tal como se pode ver na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Idade dos doentes recrutados para o presente estudo e anos com a doença de Parkinson. Os valores são apresentados em média \pm desvio padrão e gama de variação dos mesmos.

Parâmetro	Média \pm desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	64.38 ± 8.66	45	72
Anos com a PD	12.25 ± 4.60	6	22

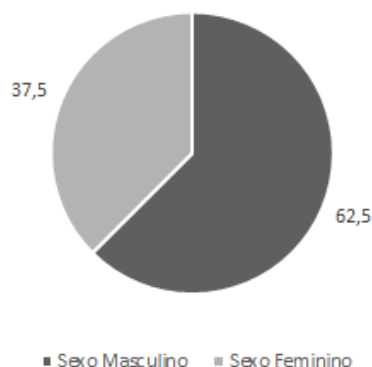


Figura 5.1: Distribuição do gênero da amostra.

Outro dos parâmetros avaliado entre os 16 doentes foi o nível de gravidade da doença. Para perceber em que estado se encontrava o doente, foram utilizados como referência os valores de *cut-off points* obtidos no estudo de Martínez-Martín *et al.* e apresentados na tabela 4 do mesmo estudo obtidos pelo método da triangulação [76]. Estes valores de *cut-off points* permitem balizar o intervalo de valores que corresponde a cada nível de gravidade. Consoante a pontuação da UPDRS-MDS e consoante a parte que está a ser avaliada, será atribuído um nível de gravidade ao doente. Os autores consideram que existem três níveis de gravidade: *mild*, *moderate* e *severe*. Pelo que também no presente estudo foi considerada esta escala de gravidade. Os resultados obtidos foram os apresentados na Tabela 5.2. É perceptível que apenas na parte I há doentes considerados em estado severo da doença no pré-cirúrgico em *on* e pós cirúrgico. Tal poderá ser justificado por ser a parte da UPDRS-MDS preenchida apenas pelo doente. Percebe-se que a parte III sofre uma alteração entre o pré-*on* e o pós. Muitos dos doentes passam de um nível moderado de gravidade para um nível *mild*, o que indica uma melhoria. Pode ver-se que no momento pré-cirúrgico em modo *off* existem doentes em estado *severe* na parte II e III mas que passam para níveis menos severos com medicação a *on* e depois da DBS.

Analisou-se ainda as transições de estado de gravidade para os 16 doentes entre o pré-cirúrgico em modo *off* e pós-cirúrgico. Os resultados foram os obtidos na Tabela 5.3. As transições foram estudadas entre estes dois momentos, uma vez que é o momento a partir da qual se pretende observar melhorias com expressão. É perceptível que existem apenas dois doentes que parecem aumentar o nível de gravidade (do *mild* para o *moderate*) na parte I e II. Destaca-se os três doentes que passaram do nível de gravidade mais avançado para o nível menos severo na parte motora da DBS. Nenhum dos doentes sofre alterações negativas, sendo que a maioria sofre melhorias e apenas 37.5% se mantém no mesmo nível.

Tabela 5.2: **Percentagem de doentes em cada estado de gravidade para cada momento avaliado.** Foram utilizados *cut-off points* do estudo [76] para classificar cada um dos 16 doentes. O momento pré-cirúrgico em modo *off* é representado por Pré-*off*, o momento pré-cirúrgico em modo *on* é representado por Pré-*on* e o pós-cirúrgico por Pós. É apresentado o número de doentes que se encontram em cada estado de gravidade e dentro de parêntesis encontra-se representado a percentagem relativa aos 16 doentes.

		Pré- <i>off</i>	Pré- <i>on</i>	Pós
Parte I	<i>Mild</i>	6 (37.5%)	12 (75%)	10 (62.5%)
	<i>Moderate</i>	8 (50%)	3 (18.75%)	5 (31.25%)
	<i>Severe</i>	2 (12.5%)	1 (6.25%)	1 (6.25%)
Parte II	<i>Mild</i>	5 (31.25%)	10 (62.5%)	8 (50%)
	<i>Moderate</i>	8 (50%)	6 (37.5%)	8 (50%)
	<i>Severe</i>	3 (18.75%)	0	0
Parte III	<i>Mild</i>	2 (12.5%)	1 (6.25%)	12 (75%)
	<i>Moderate</i>	11 (68.75%)	15 (93.75%)	4 (25%)
	<i>Severe</i>	3 (18.75%)	0	0

Tabela 5.3: **Transição de estados de gravidade entre os doentes avaliados antes da cirurgia em modo *off* e depois da cirurgia.** O estudo de transição de níveis foi feito para as três partes da UPDRS-MDS avaliadas. Os números indicam os doentes que tiveram uma transição como a apresentada na primeira coluna e os valores entre parêntesis as percentagens relativa ao total dos 16 doentes.

	Parte I	Parte II	Parte III
<i>Mild</i> → <i>Moderate</i>	1 (6.25%)	1 (6.25%)	0
<i>Moderate</i> → <i>Mild</i>	5 (31.25%)	3 (18.75%)	7 (43.75%)
<i>Severe</i> → <i>Moderate</i>	1 (6.25%)	2 (12.5%)	0
<i>Severe</i> → <i>Mild</i>	0	1 (6.25%)	3 (18.75%)
Sem alteração	9 (56.25%)	9 (56.25%)	6 (37.5%)

5.2 Estatística descritiva dos dados clínicos

Os dados clínicos obtidos pela UPDRS-MDS dos 16 doentes permitem perceber que a média da soma da pontuação da UPDRS-MDS no momento antes da cirurgia em modo *off*-medicação é muito superior quando comparada com os outros dois momentos de avaliação. (Tabela 5.4 e Figura 5.2) Por outro lado, a diferença entre as médias dos totais do pré-cirúrgico em modo *on*-medicação e pós-cirúrgico igual a, cerca de, 12% parece não ser significativa estatisticamente.

Na avaliação clínica, e tendo em conta a Tabela 5.4, é perceptível que a diferença entre a média do pré-cirúrgico modo *on* e pós cirúrgico não tem expressão, uma vez que a diferença dos valores não é significativa. Por outro lado, a diferença entre a média do pré-cirúrgico modo *off* e modo *on* é significativa. Tal como a diferença entre o pré-cirúrgico modo *off* e pós-cirúrgico. O mesmo raciocínio pode ser aplicado para o valor da mediana, embora os valores do pré-cirúrgico modo *on* e pós cirúrgico sejam diferentes em mais de 6 valores (valor clínico a partir da qual a diferença entre pontos tem expressão para o

Total), pode-se considerar que mesmo assim a diferença não é significativa.

Tabela 5.4: **Indicação dos valores das estatísticas descritiva para a amostra dos 16 doentes, provenientes do Total da UPDRS-MDS.** Começa-se por analisar a média, percebendo-se que este valor é muito elevado para o caso do pré-cirúrgico em modo *off*, quando comparado com os outros dois momentos. Os valores de desvio padrão sugerem, tal como os valores de máximos e mínimos, que existe uma grande variabilidade dos valores de doente para doente.

Total	Média	Desvio Padrão	Mediana	Range	
				Mín	Máx
Pré- <i>off</i>	83.1	22.8	79.5	54	117
Pré- <i>on</i>	41.4	13.7	39.5	21	71
Pós	46.9	21.0	48.5	13	79

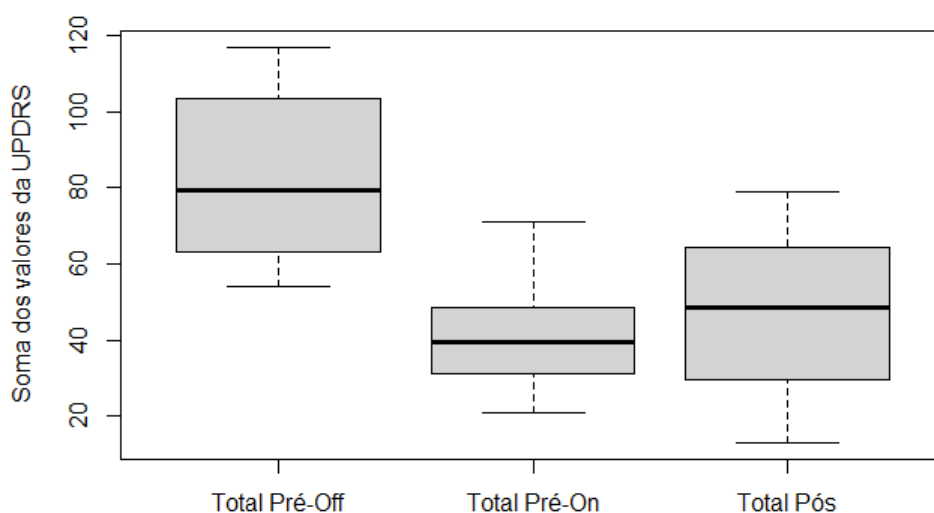


Figura 5.2: **Boxplots para a amostra inicial com 16 doentes.** Estes gráficos permitem visualizar informação sobre a distribuição dos dados, bem como a sua estatística descritiva. O *boxplot* relativo ao momento de avaliação pré-cirúrgico em modo *on* apresenta menor variabilidade quando comparado com os restantes momentos. Na figura, UPDRS refere-se a UPDRS-MDS.

Assim, resumidamente, parece existir uma menor variabilidade para os dados do pré-cirúrgico em modo *on*-medicação. O momento de avaliação que apresenta maior discrepância em relação aos outros momentos é o pré-cirúrgico em modo *off*. No geral, a pontuação da soma do Total da UPDRS-MDS parece diminuir do primeiro momento para o segundo momento e para o terceiro momento.

Da mesma forma que se construiu um histograma e *boxplots* para estudar o Total da UPDRS-MDS, também se utilizou o mesmo método no caso do Total parte I, Total parte II e Total parte III. Se para o Total da UPDRS-MDS é necessária uma variação da pontuação superior a 6 pontos para que se considere que há diferença com expressão, para o Total de cada parte são necessários 3 pontos de variação (estes valores são os valores utilizados no meio clínico).

5.2.1 Resultados de cada parte da UPDRS-MDS

Na Tabela 5.5 e Figura 5.4 mostram-se os valores das partes da UPDRS-MDS estudadas.

Tabela 5.5: Estatística descritiva do Total parte I (UPDRS-MDS I), Total parte II (UPDRS-MDS II) e Total parte III (UPDRS-MDS III) da UPDRS-MDS. A Dose de levodopa diz respeito à dose da toma única aquando o momento de avaliação pré-cirúrgico em modo *on*-medicação. Os valores da média e da mediana permitem estabelecer comparações entre os momentos de avaliação.

	Total	Média	Desvio Padrão	Mediana	Range	
					Mín	Máx
Pré- <i>off</i>	UPDRS-MDS I	13.44	5.92	13	4	26
	UPDRS-MDS II	20	8.12	19.5	11	38
	UPDRS-MDS III	49.69	13.77	50	22	81
Pré- <i>on</i>	UPDRS-MDS I	8.5	5.14	7	3	25
	UPDRS-MDS II	11.81	4.17	10	4	20
	UPDRS-MDS III	21.88	7.88	23	8	41
Pós	UPDRS-MDS I	10.06	8.42	7.5	0	35
	UPDRS-MDS II	11.88	7.11	12	2	27
	UPDRS-MDS III	25	11.22	23.5	4	48
Dose de levodopa (mg)		161.25	47.81	150	80	240

Na parte I, a diferença entre o antes da cirurgia em modo *off*-medicação e antes da cirurgia em modo *on*-medicação parece ter expressão, uma vez que as médias diferem de mais de três pontos. Entre o primeiro momento de avaliação e o terceiro a diferença pode-se também considerar com expressão, dado que as diferenças entre as médias e as medianas são superiores a três pontos (Figura 5.4). Já entre o segundo e terceiro momentos de avaliação parece não existir diferença com expressão. É possível verificar que a variabilidade é menor para o segundo momento de avaliação e que gama de valores é mais curta do que para os restantes casos (Figura 5.4).

No que diz respeito à parte II da UPDRS-MDS, a média dos valores antes da cirurgia em modo *off*-medicação é de 20 pontos e apresenta-se como sendo superior aos restantes

momentos em mais de três pontos, o que indica que existe uma diferença com expressão entre os momentos de avaliação. O pré-cirúrgico em modo *on*-medicação apresenta uma variabilidade muito reduzida (Figura 5.4).

Já no que toca à parte motora, a parte III, a diferença da média da pontuação da UPDRS-MDS para o primeiro momento de avaliação e para segundo é superior a três pontos, pelo que é possível concluir que há diferença entre os dois momentos. O mesmo se verifica entre o primeiro e terceiro momentos de avaliação. A comparação feita entre o segundo e o terceiro momento de avaliação indica que o valor da diferença da média é tão pouco acima dos três pontos e a diferença entre medianas inferior a esse valor, que se conclui que não existe diferença expressiva entre os dois momentos. Verifica-se que a parte que sofre mais alterações ao longo dos momentos é a parte III (Figura 5.4).

Finalmente, foi feita a comparação com o cenário hipotético criado, ou seja, o momento a 100% de medicação antes da cirurgia, com o depois da cirurgia, para todos os Totais da UPDRS-MDS analisados. A média do Total do MTM foi de, aproximadamente, 55.3 pontos. É perceptível que os resultados da média obtidos para o MTM são ligeiramente superiores aos obtidos para o caso do pós-cirúrgico (Figura 5.3). A soma dos valores da UPDRS-MDS para os 16 doentes no cenário de MTM apresenta uma gama de valores inferior à gama de valores da somas dos valores da UPDRS-MDS pós-cirúrgico para todas as partes e para o Total.

Pela Figura 5.3, como, no geral, os valores de soma dos valores da UPDRS-MDS são menores no pós-cirúrgico do que no MTM. É possível concluir que a cirurgia teve efeitos positivos no doente, pelo que os valores da UPDRS-MDS baixaram.

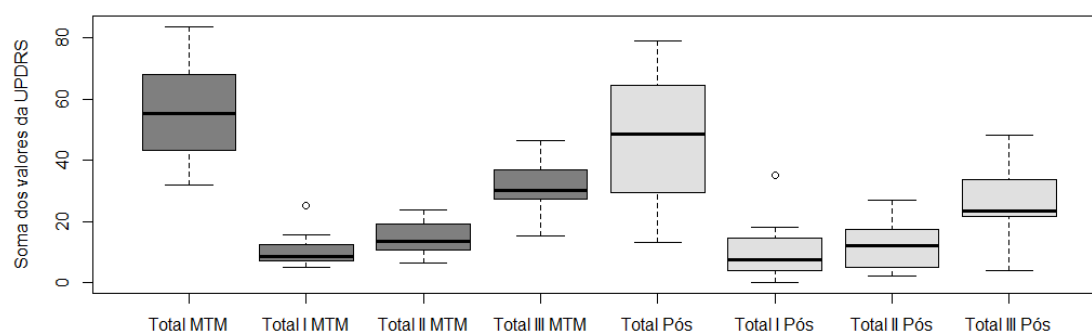


Figura 5.3: **Boxplots** obtidos da soma das pontuações da UPDRS-MDS para o Total, Total parte I, II e III para o cenário do MTM e para o momento de avaliação pós-cirúrgico. Os **boxplots** a cinzento escuro correspondem ao cenário hipotético do MTM e os **boxplots** a cinzento claro corresponde ao momento de avaliação pós-cirúrgico em modo *on*. As somas dos valores da UPDRS-MDS para o pós-cirúrgico, de uma forma geral, são inferiores às somas dos valores da UPDRS-MDS para o cenário do MTM. Na figura, UPDRS refere-se a UPDRS-MDS.

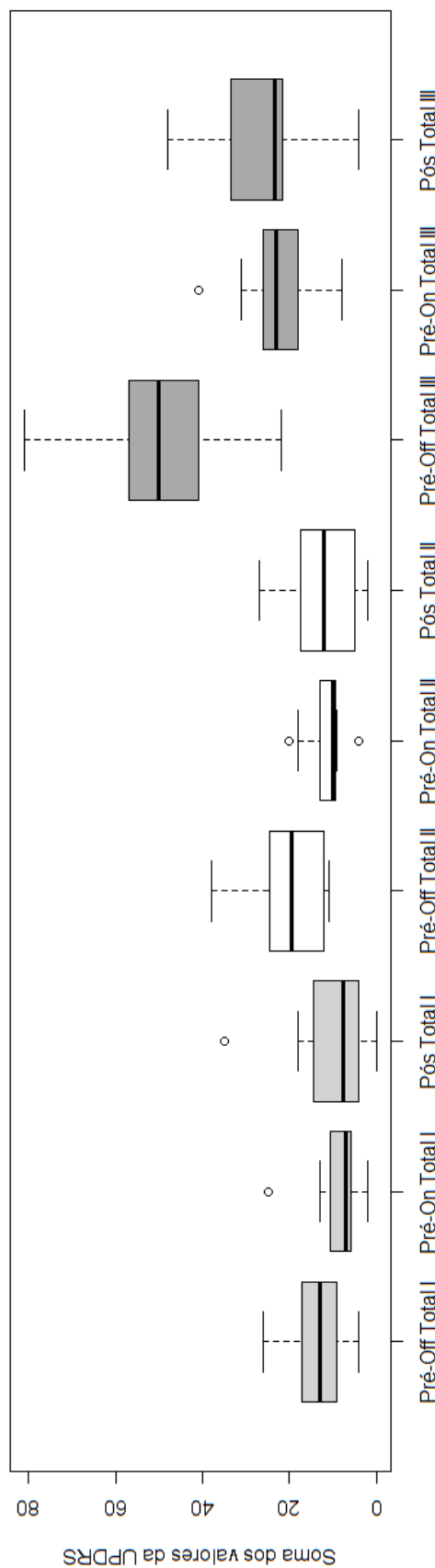


Figura 5.4: *Boxplots* da distribuição das somas de todos os totais da UPDRS-MDS estudados nos três momentos de avaliação. Os gráficos a cinzento claro são os *boxplots* dos dados da parte I da UPDRS-MDS, os brancos são relativos à parte II e a cinzento mais escuro relativos à parte III. A parte III parece ser a que apresenta diferenças mais significativas entre os momentos de avaliação. O momento pré-cirúrgico em modo *off* para o Total III parece ser o que apresenta valores de soma mais elevados, porque é o momento em que o doente está pior em termos de rigidez/movimentos. Neste caso, os valores da UPDRS-MDS são superiores, exatamente pelo doente se encontrar entre valores de gravidade mais altos. Na figura, UPDRS refere-se a UPDRS-MDS.

5.3 Resultados da aplicação dos testes

Os testes de *Shapiro-Wilk*, *Friedman* e *Wilcoxon* foram aplicados a todas as variáveis (resultantes das perguntas) da UPDRS-MDS e a todos os Totais analisados.

5.3.1 Teste de *Shapiro-Wilk*

No que diz respeito às perguntas da UPDRS-MDS, para o momento de avaliação antes da cirurgia em modo *off*-medicação, a maioria destas perguntas, cerca de 90%, rejeitou a hipótese nula do teste de *Shapiro-Wilk*, pelo que o passo seguinte seria a aplicação de testes não-paramétricos nestas perguntas. Os outros 10% onde não foi possível rejeitar H_0 , foi necessário estudar os histogramas relativos aos momentos de avaliação. Como os dados são poucos e como a distribuição não se apresentava gaussiana, não seria sensato assumir que os dados relativos a essas perguntas tinham origem de uma população com distribuição normal, pelo que o passo seguinte, neste caso, seria aplicar testes não-paramétricos. Também para os dados do pré-cirúrgico em modo *on*-medicação se obteve uma percentagem de, cerca de, 93%, pelo que o raciocínio foi semelhante ao anterior. E igualmente se procedeu para os dados do pós-cirúrgico *on*-estimulação, em que se rejeita H_0 do teste de SW em cerca de 92% dos casos.

Já no que diz respeito à análise feita aos Totais (Tabela 5.6), os resultados para o Total e para o Total da parte III não permitiram rejeitar H_0 para nenhum dos momentos de avaliação. No Total da parte I rejeitou-se H_0 para o momento pré-cirurgia *on*-medicação e pós-cirurgia *on*-estimulação. No Total da parte II rejeitou-se H_0 para os dados do momento pré-cirurgia *on*-medicação. Assim, uma vez que não se poderia rejeitar a hipótese de os dados serem originários de uma população normal, para não assumir a normalidade dos dados foram aplicados testes não-paramétricos. O próprio número de dados da amostra não é suficiente para que se assumisse a aproximação à normalidade.

Para o cenário criado do MTM, rejeitou-se H_0 para o Total da parte I. Contudo, a normalidade não foi assumida em nenhum dos Totais. Os gráficos de distribuição da amostra no Total, no Total parte I, II e III não apresentam uma distribuição gaussiana. Por isso, procedeu-se à análise da diferença entre o cenário hipotético e o momento avaliado pós-cirúrgico com estatística não paramétrica.

Tabela 5.6: **Resumo dos resultados obtidos pelo teste de Shapiro-Wilk.** A primeira linha corresponde à aplicação do teste no momento de avaliação pré-cirurgia em modo *off*-medicação, a segunda linha corresponde à aplicação do teste antes da cirurgia em modo *on* e a terceira linha à aplicação do teste aos dados relativos ao pós-cirúrgico. É possível fazer a análise tendo em conta os dados da UPDRS-MDS (Total, Total I, Total II ou Total III) e o momento da avaliação. x não rejeitar H0 ; - rejeitar H0

	Total	Total I	Total II	Total III
<i>Shapiro Pré off</i>	x	x	x	x
<i>Shapiro Pré on</i>	x	-	-	x
<i>Shapiro Pós</i>	x	-	x	x
<i>Shapiro MTM</i>	x	-	x	x

5.3.2 Teste de Friedman

Após se estudar a distribuição dos dados, foi aplicado o Teste de *Friedman* que permitiu rejeitar a hipótese nula em todos os testes feitos para o Total, Total parte I, Total parte II e Total parte III. Sendo que a hipótese nula afirma que não há diferenças entre os dados estudados dos três momentos, conclui-se que, para todas estas, existem diferenças que se devem considerar.

Assim, passou-se para a análise *post-hoc*, que tem como objetivo localizar as diferenças pronunciadas pelo teste de *Friedman*.

5.3.3 Teste de Wilcoxon

De modo a analisar a diferença entre amostras relativas aos momentos de avaliação 1, 2 e 3, o teste de *Wilcoxon* foi aplicado e os resultados foram os obtidos na Tabela 5.7.

Tabela 5.7: **Resultados obtidos da aplicação do teste de Wilcoxon.** Em alguns casos rejeitou-se a hipótese nula e concluir que existem diferenças entre as amostras comparadas. Nos restantes casos em que não se rejeitou a hipótese nula, assume-se que não existem diferenças significativas entre as amostras comparadas. *Off* corresponde ao momento pré-cirúrgico com medicação em *off*. *On* corresponde ao momento pré-cirúrgico com medicação em *on*. Pós corresponde ao momento pós-cirúrgico. x não rejeitar H0; - rejeitar H0.

	Total	Total I	Total II	Total III
<i>Wilcoxon Off e On</i>	-	-	-	-
<i>Wilcoxon Off e Pós</i>	-	x	-	-
<i>Wilcoxon On e Pós</i>	x	x	x	x
<i>Wilcoxon MTM e Pós</i>	x	x	x	-

Para os dados relativos ao Total da UPDRS-MDS, quando se compara a amostra relativa ao pré-cirúrgico modo *off*-medicação com o modo *on*-medicação rejeitou-se a hipótese nula. Quando se compara o pré-cirúrgico modo *off*-medicação e o pós-cirúrgico rejeita-se a hipótese nula. Por oposição, quando se compara o momento pré-cirúrgico modo *on*-medicação com o pós-cirúrgico, não se rejeitou H0, pelo que não se encontram diferenças

significativas entre os dois momentos.

No que diz respeito ao Total I, entre os momentos pré-cirúrgico modo *off* e modo *on*, existe diferença estatisticamente significativa entre estes dois momentos. Para os momentos pré-cirúrgico modo *off* e pós-cirúrgico e pré-cirúrgico modo *on* e pós-cirúrgico, não foi possível retirar conclusões. Embora possam existir diferenças, a amostra não permite concluir.

O Total II e o Total III apresentam os mesmos resultados que o Total, pelo que as conclusões são semelhantes. As diferenças consideradas significativas ocorrem entre o pré-cirúrgico modo *off* e modo *on* e pré-cirúrgico modo *off* e pós cirúrgico.

No que diz respeito ao estudo da diferença do cenário do MTM e do pós-cirúrgico, só se rejeitou a hipótese nula para o Total da parte III. Pelo que este é o único caso em que existe diferenças estatisticamente significativas entre as amostras comparadas.

5.4 Resultados do processo de reamostragem

Numa fase posterior à análise dos dados dos 16 doentes procedeu-se ao estudo do processo de reamostragem por *bootstrap*. Foi aplicado o teste de *Wilcoxon* entre as amostras geradas para se obter os valores de *p-values*.

A Tabela 5.8 resume os resultados obtidos para a percentagem de confiança com que pode rejeitar ou não as hipóteses nulas para o teste de *Wilcoxon* para o Total e Total parte III.

Tabela 5.8: **Percentagens de valores de *p-values* inferiores a 0.05 para o teste de *Wilcoxon*** entre os 3 diferentes momentos de avaliação. *Wilcoxon* 1 e 2 consiste na aplicação do teste aos momentos pré-cirúrgicos modo *off* e *on*, *Wilcoxon* 1 e 3 entre o momento pré-cirúrgico modo *off* e pós-cirúrgico e *Wilcoxon* 2 e 3 a aplicação do teste aos momentos pré-cirúrgico modo *on* e pós-cirúrgico.

	Total	Total parte III
<i>Wilcoxon</i> Pré- <i>off</i> e Pré- <i>on</i>	100%	100%
<i>Wilcoxon</i> Pré- <i>off</i> e Pós	100%	100%
<i>Wilcoxon</i> Pré- <i>on</i> e Pós	20.0%	9.9%

Começou-se por estudar o Total da UPDRS-MDS e aplicou-se a técnica de reamostragem no sentido de estabelecer comparações entre os resultados pré-cirurgia em modo *off* e *on*. A Figura 5.5 apresenta os histogramas com 5000 valores de *p-values* obtidos na aplicação do teste de *Wilcoxon*. A linha azul representa o valor de *p-value* do teste de *Wilcoxon* para a amostra original. Foi criada uma outra linha que representa o nível de significância $\alpha = 0.05$, que, pese embora, não seja visível na Figura 5.5 permite perceber onde se encontram os *p-values*. Observa-se que todos os valores de *p-values* são inferiores a 0.05, pelo que se rejeitou a hipótese nula do teste de *Wilcoxon* para os dois momentos de avaliação. Pode observar-se que, na generalidade das amostras geradas, os *p-values* foram superiores ao da amostra original, com uma diferença muito baixa (Tabela 5.8). Assim,

há diferenças significativas entre o pré-cirúrgico modo *off*, momento 1, e *on*, momento 2, para todas as amostras estudadas (incluindo as amostras geradas).

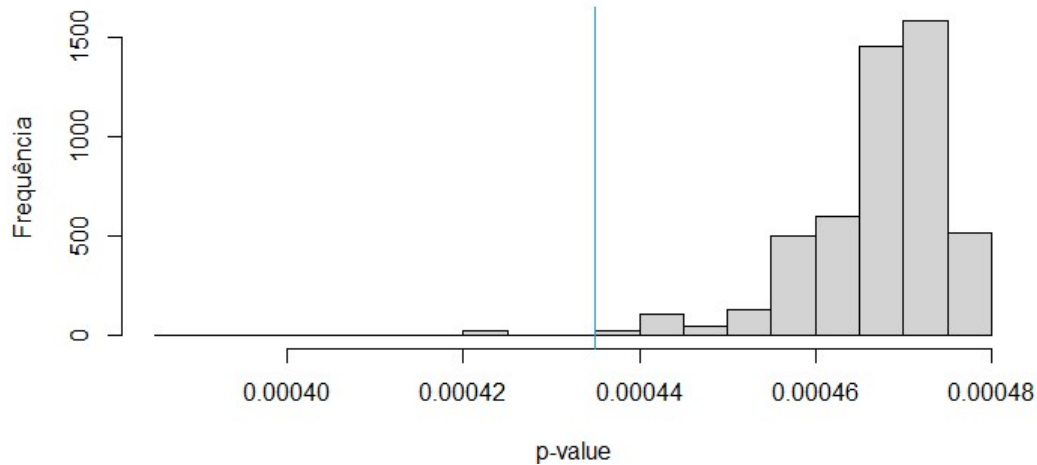


Figura 5.5: Histograma com os *p-values*, resultantes da aplicação do teste de *Wilcoxon*, aos momentos antes da cirurgia em modo *off* e *on* de medicação, às amostras geradas por *bootstrap* para o Total. A linha vertical azul corresponde ao *p-value* do mesmo teste aplicado na amostra original.

De forma semelhante foram estudados os outros momentos. A aplicação do teste de *Wilcoxon* aplicado ao pré-cirúrgico modo *off*, momento 1, e pós-cirúrgico, momento 3, indica, mais uma vez, que todos os valores de *p-values* obtidos estão abaixo dos 0.05 (Figura 5.6 e Tabela 5.8). O *p-value* obtido para a amostra inicial encontra-se na classe com maior frequência. Desta forma, rejeitou-se a hipótese nula e existem diferenças significativas.

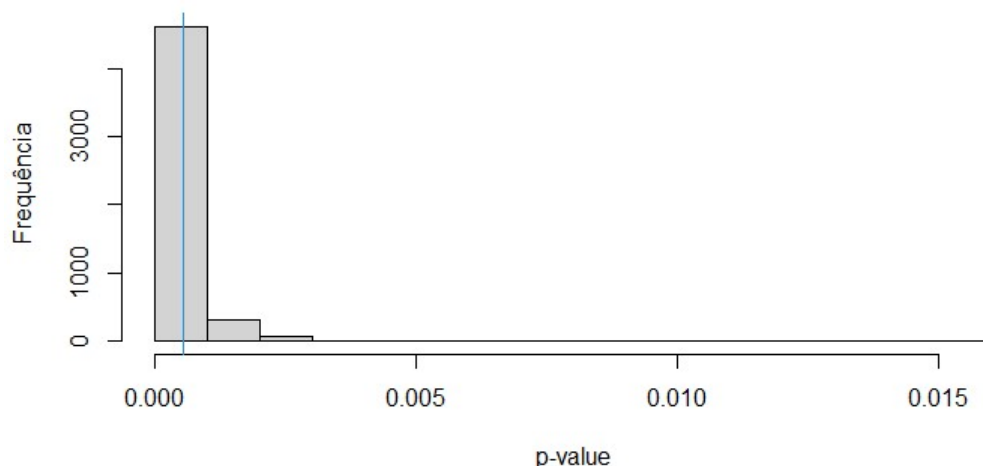


Figura 5.6: Histograma com os *p-values* resultantes da aplicação do teste de *Wilcoxon* aos momentos antes da cirurgia em modo *off* de medicação e depois da cirurgia às amostras geradas por *bootstrap* para o Total. A linha vertical azul representa o *p-value* do mesmo teste aplicado aos mesmos momentos para a amostra original.

A aplicação do teste de *Wilcoxon* entre o pré-cirúrgico em modo *on* e pós-cirúrgico,

permitiu concluir que os resultados são um pouco diferentes dos apresentados até agora (Figura 5.7). Neste caso, os valores de p -values encontram-se bastante dispersos e a maioria é superior ao nível de significância de 5%. Apenas 20% se encontra baixo deste valor, representado na imagem pela linha vertical a vermelho, tal como o p -value da amostra original, pelo que não se rejeitou a hipótese nula que considera que as amostras não apresentam diferenças significativas (Tabela 5.8).

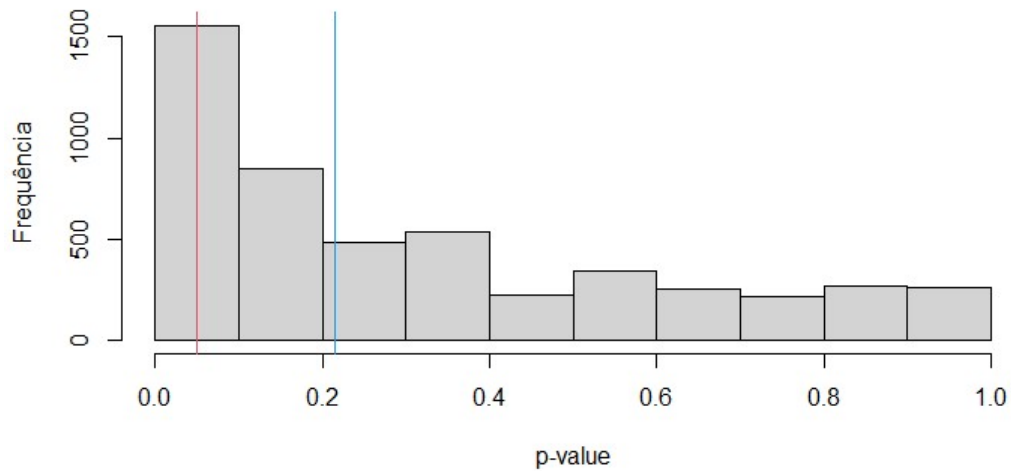


Figura 5.7: **Histograma com p -values resultantes da aplicação do teste de Wilcoxon antes da cirurgia em modo *on* e depois da cirurgia às amostras geradas por *bootstrap* para o Total.** A linha vertical azul representa o p -value do mesmo teste aplicado aos mesmos momentos para a amostra original e a linha a vermelho representa o $\alpha = 0.05$ que corresponde ao nível de significância.

Dado que a parte III da UPDRS-MDS se assemelha muito importante para o presente estudo, uma vez que corresponde à análise feita a componente motora dos doentes, foi feita uma análise semelhante à anterior. Para começar, a comparação feita entre os momentos um e dois de avaliação com o teste de *Wilcoxon* mostrou que 100% dos *p-values* correspondentes às amostras geradas e o *p-value* da amostra original, se encontram abaixo do nível de significância (Tabela 5.8), pelo que parece existir diferenças significativas entre os momentos ((A) na Figura 5.8). Também a comparação feita para os momentos um e três permitiram concluir que há diferenças significativas entre os momentos, já que os *p-values* das amostras geradas e o *p-value* da amostra original se encontram abaixo de $\alpha = 0.05$ ((B) da Figura 5.8). Já na comparação feita entre os momentos de avaliação dois e três apenas 9.9% dos *p-values* são inferiores ao nível de significância (Tabela 5.8), até o *p-value* da amostra inicial é superior, pelo que não foi possível concluir sobre a diferença entre os dois momentos de avaliação ((C) na Figura 5.8,).

O estudo dos *p-values* com o *bootstrap* vem acentuar a ideia de que parece que não há diferenças significativas entre o pré-cirúrgico em modo *on* e o pós cirúrgico, para todas as partes da UPDRS-MDS.

Os resultados obtidos para o Total parte I e Total parte II podem ser encontrados no Apêndice D.

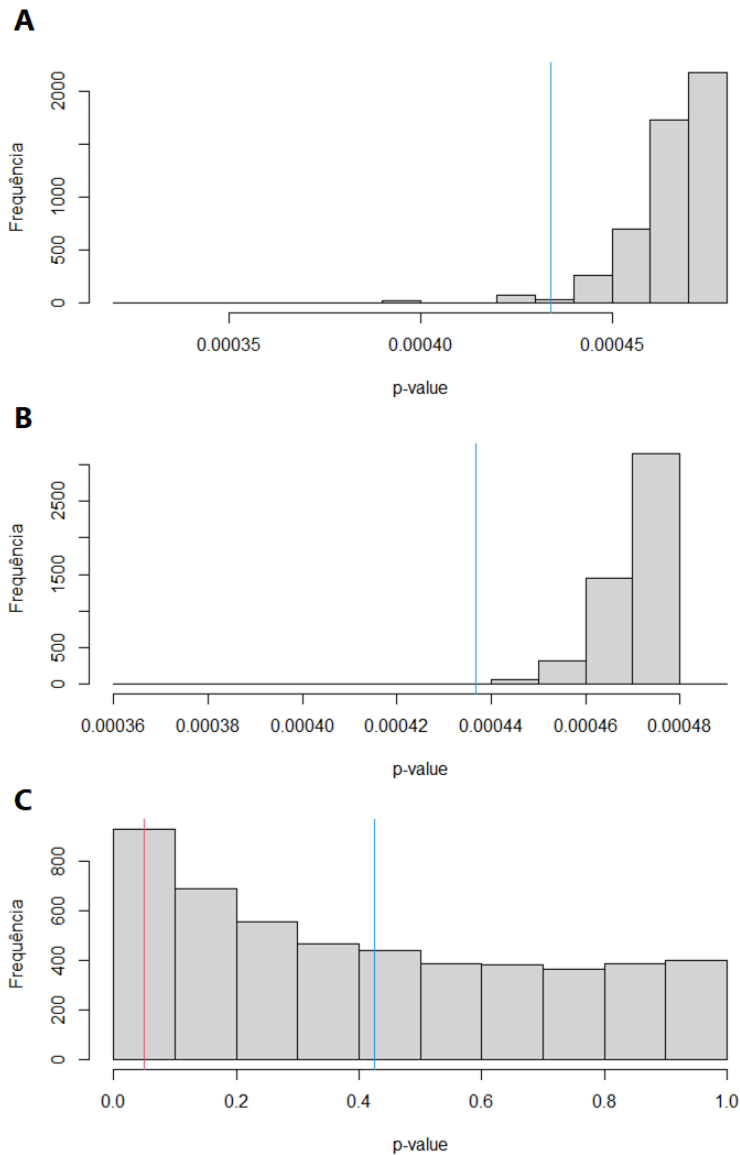


Figura 5.8: **Histogramas com p -values resultantes da aplicação do teste de Wilcoxon para o Total III.** (A) Histograma apresenta os valores de p -values resultantes do teste de Wilcoxon aplicado às amostras geradas aos momentos 1 e 2 de avaliação do Total da parte III da UPDRS-MDS. (B) Histograma com os p -values obtidos da aplicação do teste de Wilcoxon antes da cirurgia em *off* e depois da cirurgia às amostras geradas referentes ao Total da parte III da UPDRS-MDS. (C) Histograma com p -values obtidos da aplicação do teste de Wilcoxon às amostras geradas antes da cirurgia em modo *on* e depois da cirurgia para o Total da parte III da UPDRS-MDS. As linhas vermelhas representam o valor $\alpha = 0.05$ e as linhas azuis corresponde ao p -value resultado da aplicação do mesmo teste nos mesmos momentos à amostra original. Importa referir que os gráficos estão em escalas diferentes e não podem ser comparados entre si, uma vez que os valores de p -values são diferentes de avaliação para avaliação.

5.5 Resultados Económicos

5.5.1 Custos Diretos

Na Tabela 5.9 apresentam-se os custos diretos antes da cirurgia. Nesta fase, foram considerados os doentes que se encontram em estado de gravidade *moderate* e *severe*, indicados para cirurgia e feita a divisão do estudo entre estas duas vertentes. Na perspetiva Individual do momento de avaliação de gravidade *moderate* para o momento de avaliação de gravidade *severe*, verifica-se que não há alteração dos custos. Por outro lado, no que diz respeito à perspetiva do SNS, verifica-se um aumento de 39% de custos para doentes severos comparativamente a doentes *moderate*.

Tabela 5.9: **Custos, em €, obtidos para cada perspetiva Individual, SNS e Sociedade nos dois casos de gravidade avaliados antes da DBS.** Verifica-se que para a perspetiva Individual não há alteração dos custos entre o caso de gravidade *moderate* e *severe*. O aumento do nível de gravidade parece acrescer os valores de custos. Os dados são relativos à amostra de 16 doentes

	Individual (€)	SNS (€)	Sociedade (€)
<i>Moderate</i>	522.3	2820.2	3342.6
<i>Severe</i>	522.3	3929.3	4451.6

Para os custos diretos após a cirurgia, assumiu-se que nessa fase os doentes se encontram todos no mesmo nível de gravidade, nomeadamente no nível mais baixo, pois a cirurgia deveria uniformizar os estados em que os doente se encontram. Estes custos foram superiores aos custos antes da cirurgia maioritariamente devido à colocação dos implantes (Tabela 5.10). Como existe dois tipos de implantes, foi feita a divisão do estudo dos custos pós DBS segundo o tipo de neuroestimulador implantado. Para a perspetiva do SNS parece existir uma diferença de quase 26% entre os custos com implante recarregável e implante de duração finita.

Tabela 5.10: **Custos, em €, de cada perspetiva Individual, SNS e Sociedade nos dois casos de gravidade avaliados após a DBS.** Novamente se verifica que a perspetiva Individual não sofre alteração dos custos entre os dois caso de gravidade estudados.

	Individual (€)	SNS (€)		Sociedade (€)
		Cirurgia	Total	
Estimulador recarregável	121.9	56661.0	58647.6	58769.5
Estimulador duração finita	121.9	44729.3	46715.9	46837.8

5.5.1.1 Medicação

Um dos componentes avaliados nos custos diretos foi a medicação. Cada um dos 16 doentes avaliados forneceu a informação sobre a medicação feita antes e depois da cirurgia.

Antes da cirurgia, segundo a perspetiva do doente, Individual, foram gastos, em média, 280.3€, anualmente, e segunda a perspetiva do Estado foram gastos, em média, 1313.9€,

anualmente. Depois da cirurgia, na perspetiva Individual foram gastos, em média, 121.9€, anualmente, e segundo a perspetiva do SNS 444.4€.

Pela Figura 5.9 é perceptível a diminuição de custos que existiu logo no primeiro ano após a cirurgia. Efetivamente, existiu uma diminuição de, cerca de, 56% nos custos relacionados com a medicação antes e depois da DBS. Por sua vez, a redução de custos relativos à medicação para a perspetiva do SNS é bastante visível, sendo que existiu uma diminuição de, aproximadamente, 66% dos custos.

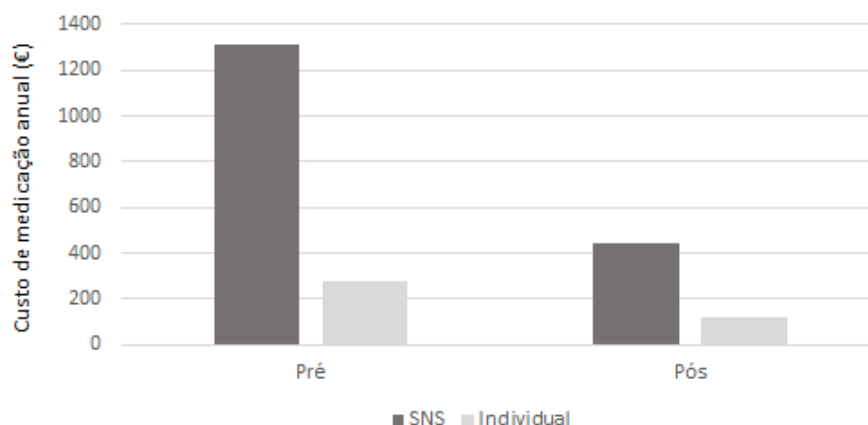


Figura 5.9: Custos da medicação, em €, para as duas perspetivas Individual e do SNS, antes da cirurgia (Pré) e depois da cirurgia (Pós). É perceptível que existe uma diminuição dos custos de medicação muito acentuada desde do pré-cirúrgico até ao pós-cirúrgico em ambas as perspetivas.

5.5.2 Custos Indiretos

Inicialmente, foi feito o cálculo do número de anos até à reforma para cada doente. A média foi igual a 1.62 anos, sendo que apenas 6 dos doentes analisados apresentam idade inferior a 66 (idade da reforma em Portugal em 2020). Este valor referente aos anos até chegar à idade da reforma espelham a perda de produtividade sentida pelos doentes. É de realçar que estes custos tiveram em atenção parte da amostra dos 16 doentes, uma vez que nem todos estão na idade da reforma.

A média de custos indiretos foi de 2279.0€, anualmente.

5.5.3 TICE

A TICE (Taxa incremental de custo-efetividade) foi calculada tendo em conta o nível de gravidade referido no Subcapítulo 5.1: *mild*, *moderate* e *severe* para cada uma das três partes avaliadas da UPDRS-MDS e para o Total. Por outro lado, foram calculadas taxas incrementais tendo em atenção também o tipo de estimulador implantado: recarregável ou não.

A média de horas acordado foi igual a cerca de 17.8, a de horas em *off* foi de, aproximadamente, 7.2 e a de horas em *on* foi cerca de 10.6. Uma vez obtidos os valores das

horas, foi calculado a fração de horas em *on* por horas acordado e horas em *off* por horas acordado. Assim, foi possível calcular os valores do $TotalUPDRS(MTM)$ através da Equação 4.3.

A avaliação do nível de gravidade tido em conta para calcular a TICE foi o do pós-cirúrgico.

Na Tabela 5.11 apresentam-se os resultados da TICE, consoante o nível de gravidade no momento de avaliação depois da cirurgia e o tipo de estimulador. Foram calculadas várias taxas incrementais, porque os *cut-off* points existem para cada parte da UPDRS-MDS e não para o Total. Para cada parte da UPDRS-MDS, cada doente, apresenta um nível de gravidade. Note-se que os valores nesta tabela são negativos. Estes valores representam custos relacionados com a PD que incluem a DBS e informam-nos sobre o investimento/-custo que é necessário fazer para que o doente sofra uma melhoria de um ponto na parte da UPDRS-MDS que está a ser avaliada. Por exemplo, para perceber o que o valor de TICE de -984.3 para a parte I com implante recarregável (R) no estado *mild*, deve ler-se: para que o doente sofra uma melhoria de um ponto na parte I da UPDRS-MDS, é necessário ter-se um custo (investimento) de 984.3€.

Tabela 5.11: Resultados obtidos de TICE para cada uma das partes da UPDRS-MDS, consoante o tipo de neuroestimulador implatando. R corresponde ao neuroestimulador Recarregável e DF corresponde ao estimulador de Duração Finita. Todos os valores apresentados são aproximados e em €/unidade da UDPRS. * ocorre quando o nível de gravidade não é aplicado à parte da UPDRS-MDS estudada.

	Parte I		Parte II		Parte III	
gravidade	R	DF	R	DF	R	DF
<i>Mild</i>	-984.3	-769.7	-962.7	-752.8	-1935.5	-1513.5
<i>Moderate</i>	-914.1	-714.8	-1045.4	-817.4	-1193.1	-932.9
<i>Severe</i>	-1157.9	-905.4	*	*	*	*

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Para estudar o impacto da estimulação cerebral profunda nos doentes com Parkinson, o presente estudo focou-se na utilização de um dos instrumentos comumente utilizados na prática clínica - UPDRS-MDS. Como primeira fase do trabalho, foram recolhidos os dados clínicos de acordo com as considerações presentes no questionário.

É necessário perceber que quando se procede para esta prática cirúrgica, tem-se como objetivo chegar a resultados próximos do momento pré-cirúrgico em modo *on*-medicação, pois a medicação de toma única a 150% é a resposta máxima à medicação que um doente consegue obter. Contudo, como não se pode medicar um doente com doses tão elevadas, devido aos efeitos adversos (por exemplo, alucinações), pretende-se que, com a cirurgia, os valores da UPDRS-MDS cheguem perto dessa situação de pré-*on*, mas sem os efeitos adversos da medicação. Efetivamente, há uma melhoria do primeiro momento de avaliação para o terceiro momento de avaliação em todos os Totais da UPDRS-MDS (Tabela 5.5). É ainda possível afirmar que em todos os Totais da UPDRS-MDS o pós-cirúrgico se aproxima bastante do cenário ótimo que corresponde ao momento pré-cirúrgico em modo *on*-medicação.

Na grande maioria das comparações, as conclusões da diferença estatística acompanharam as conclusões da diferença clínica, sendo que tal se verificou para o Total da parte II e III da UPDRS-MDS. Contudo a parte I da UPDRS-MDS apresentou diferenças clínicas com expressão e não apresentou diferenças estatísticas, tal pode ser justificado porque os dados relativos a doentes não são em número suficiente para se extrair conclusões com o teste de *Wilcoxon*.

Relativamente à UPDRS-MDS I parece existir uma diferença de, cerca de, 25.1%, o que se traduz numa melhoria de 3.38 ± 7.46 valores (média \pm desvio padrão) desde o pré-operatório em *off* - medicação para o pós-operatório ($p > 0.05$). Já a UPDRS-MDS II, relativa à parte motora de experiências de vida diária, sofre uma melhoria de $8.13 \pm$

9.14 (média \pm desvio padrão), o que se traduz numa melhoria percentual de, cerca de, 40.6% ($p < 0.005$). A UPDRS-MDS III parece apresentar a melhoria com mais expressão clinicamente (onde se verifica que há mais alterações) de, cerca de, 49.7% o que se traduz num valor de média \pm desvio padrão de 24.7 ± 14.8 do momento 1 para o momento 3 com $p < 0.005$ (Tabela 6.1). Pela mesma tabela e pela Figura 5.4, o Total I parece ser o que apresenta menores alterações de uns momentos para outros. Este resultado pode ser explicado pelo facto de algumas das perguntas desta parte serem os doentes a preencher e existir alguns problemas com a gestão da expectativa. A gestão da expectativa é uma tarefa árdua e contínua, o doente tem de entender que a cirurgia pode melhorar bastante, mas não cura. A luta diária no sentido de melhorar a gestão da expectativa é feita pelos profissionais de saúde, contudo parece ser um dos factores que influenciam os resultados. Finalmente, a análise da melhoria do total de todas as partes da UPDRS-MDS mostra a existência de uma melhoria de média \pm desvio padrão de 36.2 ± 23.2 , ou seja, de 43.5% ($p < 0.005$).

Tabela 6.1: Alterações sofridas nas pontuações do questionário de avaliação clínica UPDRS-MDS. Do momento pré-cirúrgico em modo *off* - Pré-*off* - para o momento pós cirúrgico percebe-se que há uma diferença (Δ) notória que evidencia a melhoria da QoL devido à cirurgia. Neste caso, os valores negativos indicam uma redução. % representa a melhoria em forma percentual. Os *p-values* (*p*) foram estudados com o teste de *Wilcoxon*. * representa uma melhoria significativa e - quando não há alterações estatisticamente significativas.

UDPRS	Pré- <i>off</i>	Pós	Δ	%	<i>p</i>
Parte I	13.4 \pm 6.11	10.1 \pm 8.70	-3.38 \pm 7.46	25.1%	>0.05 -
Parte II	20.0 \pm 8.39	11.9 \pm 7.34	-8.13 \pm 9.14	40.6%	<0.005 *
Parte III	49.7 \pm 14.2	25.0 \pm 11.6	-24.7 \pm 14.8	49.7%	<0.005 *
Total	83.1 \pm 22.8	46.9 \pm 20.96	-36.2 \pm 23.2	43.5%	<0.005 *

Também o resultado da Tabela 5.3, poderá ser justificado pela gestão da expectativa dos doentes, dado que estas perguntas é o doente que responde. E, efetivamente, a parte III apresenta resultados muito favoráveis no sentido da realização da DBS.

Concluindo, neste estudo foi reportada uma melhoria significativa, clínica e estatística da parte motora da UPDRS-MDS (UPDRS-MDS III) e da parte motora de experiências de vida diária (UPDRS-MDS II), após a intervenção cirúrgica. A própria Tabela 5.3 permitiu perceber que a DBS conseguiu fazer com que doentes em estado *severe* fiquem em estado *mild*, o que indica que esta é capaz de induzir melhorias clínicas significativas ao nível da parte motora. Embora a parte I da UPDRS-MDS pareça não sofrer grandes alterações, a pontuação Total deste questionário parece melhorar. Segundo os estudos [62], [63], [65], [68] resumidos na Tabela 6.2, é possível perceber que no geral todos os resultados obtidos estão de acordo com a literatura. Os valores da melhoria da UPDRS-MDS I situam-se entre 22% e 35%, sensivelmente, e alguns acabam mesmo por concluir que a alteração desta parte não é significativa (NA). No que diz respeito ao intervalo de valores de melhoria da parte II da UPDRS-MDS dos estudos percebe-se que vão desde os 17% até 51%,

sensivelmente, onde se encontra o resultado obtido nesta dissertação de 40.6%. Também o valor de melhoria obtido para a UPDRS-MDS III neste estudo de 49.7% se encontra entre 30% e 51%, bem como o valor de melhoria do Total da pontuação da UPDRS-MDS.

Tabela 6.2: Estudos utilizados para estabelecer a comparação com resultados obtidos. Em cada coluna é expresso o valor da melhoria em forma de percentagem. Os valores do estudo * de Jiang *et al.* [63] foram calculados para a presente dissertação a partir dos valores média \pm desvio padrão de pré-cirurgia modo *off* e pós-cirurgia disponíveis no estudo. NA indica que não existiu melhoria significativa. - indica que não se conseguiu recolher os valores. Na tabela, UPDRS refere-se à UPDRS-MDS.

Estudo	% UPDRS I	% UPDRS II	% UPDRS III	% UPDRS Total
Jiang, Chen e Tsai [62]	NA	38.46%	30.56%	34.92%
Jiang <i>et al.</i> [63] *	35.03%	50.94%	51.37%	49.16%
Chou, Taylor e Patil [65]	22.00 %	29.00%	45.00%	-
Rabie <i>et al.</i> [68]	NA	17.90%	36.50%	-
Presente estudo	25.1 %	40.6 %	49.7 %	43.5 %

Importa referir que, o pré-cirúrgico modo *on*-medicação como é muito tipificado na toma única de dose de medicação, apresenta uma resposta muito homogênea e com pouca variabilidade (como se observou na Figura 5.4). O *bootstrap* tornou-se uma ajuda. De um modo geral, é possível concluir que a cirurgia melhora a UPDRS-MDS dos doentes, quando comparada com o primeiro momento de avaliação, e aproxima-se do melhor caso possível da toma única de medicação (Tabela 5.5 e Figura 5.4).

Com a aplicação do *bootstrap*, percebe-se que a parte das complicações de vida diária da UPDRS-MDS parece não sofrer alterações significativas com a realização da cirurgia. A parte motora de atividades diárias da UPDRS-MDS parece beneficiar com a cirurgia, já que existiram diferenças significativas entre o pré-cirúrgico em modo *off* e depois da cirurgia e a cirurgia se aproxima do *best case scenerio* correspondente ao segundo momento de avaliação. A parte motora também parece beneficiar com a cirurgia, sendo que também neste caso o pós-cirúrgico não apresenta diferenças com expressão no pré-cirúrgico em modo *on* e apresenta diferenças com expressão entre o antes da cirurgia em modo *off* e depois da cirurgia.

Este estudo conclui que a DBS melhora significativamente a QoL dos doentes, tal como nos estudos [6], [8], [62], [63], [65], [67], [68].

Relativamente ao estudo económico, os custos diretos antes da DBS, permitem concluir que onde existe mais gastos é na área da Assistência Hospitalar e que logo de seguida vem os custos relacionados com a medicação tanto para doentes *moderate* como para doentes em estado severo (Figura 6.1). Nesta figura, as cores em tom de preto/cinza representam a perspetiva dos doentes em *severe* e em tons de azul a perspetiva dos doentes em *moderate*. É perceptível que os doentes não têm despesas relacionadas com a Assistência Hospitalar nem com os Cuidados de saúde associados, recaindo todo o custo no SNS. Também no que toca a custos de medicação, embora o doente pague uma parte, é o SNS que assegura a maioria da despesa. A única diferença de custos entre o estado

moderate e *severe* parece estar na parte da Medicação. Efetivamente, tal só acontece porque não foi possível obter informação separada para os dois casos e não por não existirem diferenças entre ambos. Desta forma, os resultados da Tabela 5.9 são justificados pelo facto de os doentes não pagarem muitas das despesas relacionadas com a PD, como é o exemplo da Assistência Hospitalar. Todos os custos diretos são suportados pelo SNS, daí que se verifique um valor muito superior ao da perspetiva individual.

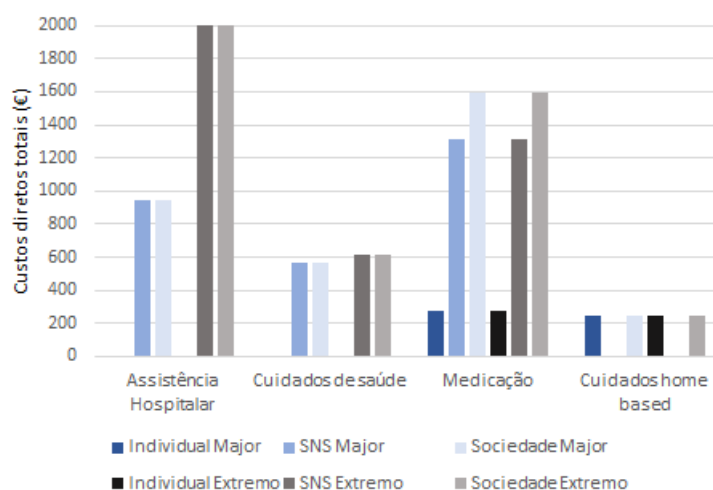


Figura 6.1: Custos diretos antes da DBS para as três perspetivas analisadas e para os casos em que os doentes se encontram em *moderate* e *severe*. As barras em cinzento corresponde ao nível *severe* e as azuis ao nível *moderate*.

Em relação aos custos diretos após a cirurgia, quer com implante recarregável quer com implante de duração finita, os custos mais elevados são os que estão relacionados com a Cirurgia de Parkinson. Também neste caso os custos recaem maioritariamente sob o SNS. A única despesa que os doentes têm está associada à medicação que é comparticipada pelo SNS. Assim, é perceptível que os custos relativos à perspetiva individual é muito inferior aos custos da perspetiva do SNS, mais uma vez porque os doentes não incorrem em muitos dos custos. Neste caso, os doentes não pagam os eletroestimuladores, que é a componente que apresenta mais peso na análise e a que justifica a diferença de valores, daí que o valor de custo desta perspetiva seja muito inferior. No que diz respeito à perspetiva da sociedade a quase totalidade dos custo é assegurada pelo SNS.

De forma a comparar os custos dos parâmetros semelhantes entre o antes e depois da cirurgia procedeu-se à construção do gráfico da Figura 6.2. Relativamente aos custos associados à Assistência Hospitalar, para além dos custos da perspetiva Individual serem nulos, parece existir uma diminuição dos custos da perspetiva do SNS e, consequentemente, da Sociedade após a cirurgia. Tal pode ser justificado, a título de exemplo, com a diminuição dos Serviços Médicos. Já no que toca aos custos sobre os Cuidados de saúde parecem aumentar depois da DBS, o que poderá estar associado, por exemplo, ao aumento de sessões de terapia da fala. Os custos sobre a medicação parecem ser o parâmetro que

mais diminui após a cirurgia, o que se pode justificar pela diminuição de toma de fármacos conseguida com a DBS. De uma forma geral, o SNS é o grande responsável por assegurar os custos da PD.

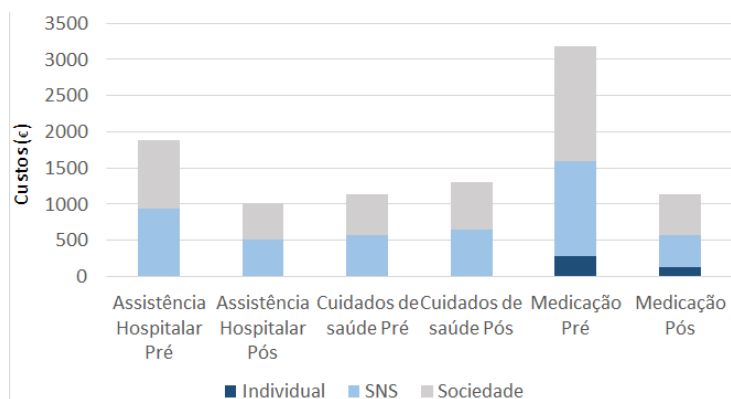


Figura 6.2: **Comparação de custos entre os parâmetros comuns das três perspetivas analisadas** antes e depois da cirurgia. Note-se que os valores são comparáveis entre si. Por exemplo para o caso da Assistência Hospitalar Pré na perspetiva do SNS o valor é próximo de 1000 e o valor para a perspetiva da Sociedade também, não próximo de 2000 como parece indicar. É necessário estudar o gráfico através de proporções.

Em relação aos custos indiretos, pelos resultados expostos no Subcapítulo 5.5.2 é perceptível que o valor é elevado quando comparado com os custos diretos antes da DBS. Estes resultados espelham a perda de produtividade e a perda de rendimentos que poderão ser sentidas pelos doentes. São muito importantes na avaliação de custos da doença, porque para além de afetarem o orçamento do doente também interferem na perda de rendimento para o Estado e, conseqüente, SNS.

O passo seguinte no estudo económico foi a avaliação da TICE. Tendo em conta a avaliação feita com os valores do pós-cirúrgico, os resultados apresentados na Tabela 5.11 permitem concluir que com o aumento do nível de gravidade de *mild* para *severe*, a melhoria de um ponto na UPDRS-MDS acarreta um aumento do custo na parte I para os dois tipos de neuroestimulador. Ou seja, aumenta o valor do investimento suportado pela DBS. O mesmo se verifica na parte II: o aumento do nível de gravidade, implica o aumento do custo aquando a melhoria de um ponto da UPDRS-MDS. Contudo, para a parte III verifica-se o oposto. O aumento do nível de gravidade provoca a diminuição de custos e, logo de investimento. Em todos os casos, para a análise com o implante recarregável parece existir valores de TICE mais elevados do que os valores de estimuladores de duração finita. Contudo, esta conclusão não pode ser assim tão linear. Para a análise com estimuladores com duração finita, para além dos custos da cirurgia, ainda devem ser incluídos custos de substituição de estimulador que ocorre em média a cada quatro ou cinco anos. Pode-se dizer que, para doentes novos, a colocação de um eletroestimulador recarregável é sempre melhor. Só não é para aqueles a quem se antevê sobrevida útil de menos de 10 anos.

De uma forma geral, tendo em conta os valores de medicação que seriam gastos caso

não existisse a DBS, os valores de TICE são muito favoráveis.

Tal como Charles *et al.* fizeram no estudo [71] também neste se projetou os custos de medicação, por ano, ao longo de 10 anos. Com o valor de custo de medicação utilizado nos custos diretos antes da medicação para o nível de gravidade *severe*, foi calculado o valor com taxas de inflação a 0.5%, 1% e 1.5%. Por outro lado, teve-se em atenção que existe um agravamento da doença anualmente e, por isso, um aumento de 10% da medicação (valor utilizado no estudo de Charles *et al.* [71]). Na Figura 6.3, pode observar-se que, ao fim de, cerca de, oito anos os valores de custos da medicação aumentaram para o dobro quer tenha existido DBS ou não. Contudo, caso não exista DBS, os valores de custo de medicação vão ser superiores a 2 600€ para qualquer taxa de inflação. Por oposição, caso o doente tenha sido submetido à DBS, este valor ronda os 890/900€. A diminuição da toma de medicação (e consequente diminuição de custos) é um dos fatores mais importantes que tornam a DBS um tratamento custo-efetivo. Caso não existisse DBS, os valores de custos só de medicação seriam próximos dos custos totais gastos para a melhoria de um ponto na UPDRS-MDS (resultados da TICE).

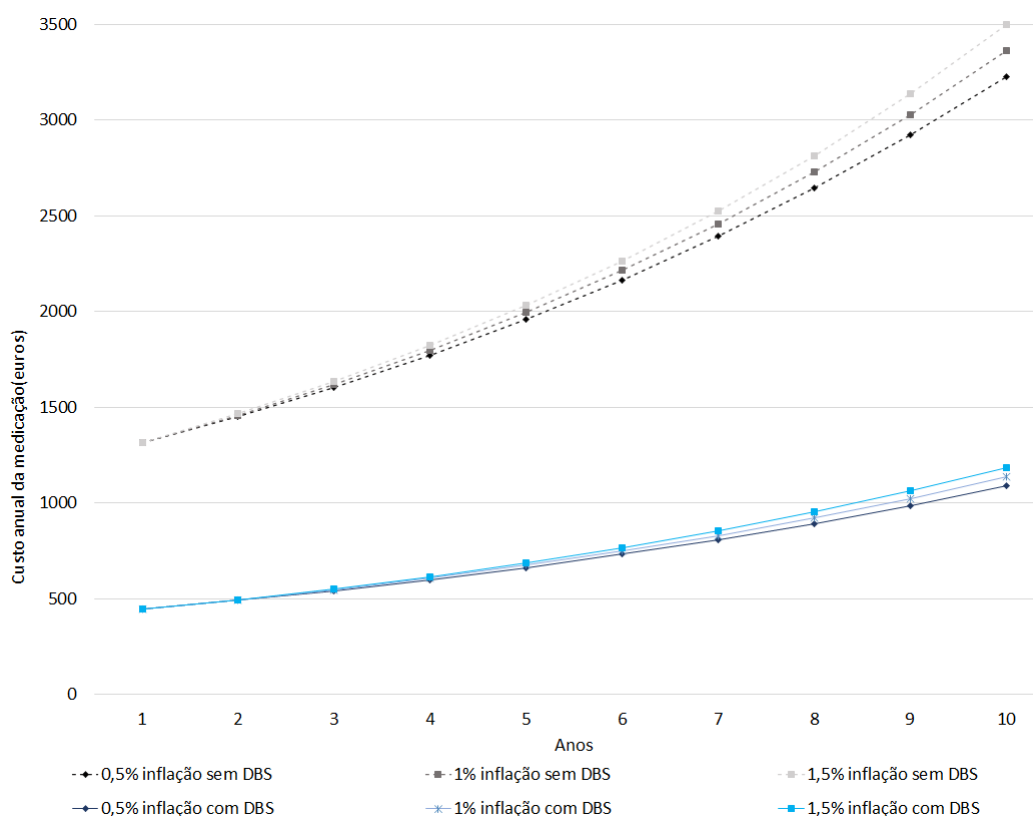


Figura 6.3: **Custo anual da medicação sujeitos a três taxas de inflação com e sem DBS.** Os custos a cinzento corresponde ao cenário em que o doente não foi submetido à DBS e os custos a azul ao cenário em que os doentes foram submetidos à terapia. É perceptível que os custos relacionados com a não aplicação da DBS são muito superiores ao caso em que ocorreu a cirurgia.

Mais importante que a redução no custo com medicação, é o facto da cirurgia permitir

que os doentes deixem de estar tantas horas em *off* e verifica-se que a toma de medicação diminuiu cerca de 66% após a cirurgia. Por outro lado, o investimento feito com a DBS parece ser recompensado a longo prazo, principalmente no que diz respeito à diminuição da toma de fármacos. Tal como os estudos [44], [70], também com o presente estudo se comprava que a DBS é um tratamento custo-efetivo, neste caso em Portugal. Mesmo com despesas semelhantes a longo prazo, a DBS mostra ter uma maior eficácia clínica quando comparada com o MTM.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1 Limitações do estudo

Pode afirmar-se que a maior limitação do presente estudo está relacionada com o número de doentes da amostra. Devido à pandemia mundial que foi o *Covid-19*, a amostra inicial de 30 doentes (doentes que tinham dados previamente recolhidos) viu-se reduzida a 16 doentes, devido à impossibilidade de recolha de dados em meio hospitalar.

Por outro lado, se o número de doentes avaliados é muito importante, os instrumentos que permitem essa avaliação não ficam atrás. Para o presente estudo foi apenas possível utilizar a UPDRS-MDS, uma vez que eram os dados que já existiam no hospital e uma vez que a duração da dissertação não permitia recolher dados com outros questionários desde o início do acompanhamento do doente.

As avaliações foram apenas feitas em três momentos diferentes: o antes da cirurgia em modo *off*, o antes da cirurgia em modo *on* e o depois da cirurgia em modo *on*. Na realidade, a duração da dissertação impossibilitou a recolha de dados em outros momentos. Teria sido muito interessante estudar as alterações da UPDRS-MDS entre mais momentos avaliados, em *on-stim* e *off-med*. Se existisse mais tempo poder-se-ia ter recolhido dados noutros períodos temporais. Pode-se dizer que até mesmo a equipa de profissionais de saúde pode implementar a estratégia de recolher mais informação quando os doentes vão às consultas de seguimento após a cirurgia.

Uma das limitações relativas à parte económica deste estudo, prende-se com o facto de ser muito difícil conseguir obter informação relativa a custos suportados quer pelo doente quer pelo SNS.

Outra limitação passa pelo facto de no estudo económico se ter feito a divisão dos doentes consoante o nível de gravidade, mas a medicação não acompanhar essa divisão. Isto é, os dados relativos ao custo de medicação não tiveram em conta se o doente estava

em estado *mild* ou *severe*.

7.2 Trabalho Futuro

Em trabalhos futuros seria interessante ponderar na utilização de uma amostra com um maior número de doentes. Desta forma, seria possível reforçar os resultados obtido, dando maior robustez ao estudo.

Seria interessante, também, que assim que se comece o processo de candidatura à cirurgia de um doente, fossem fornecidos questionários específicos para a QoL para que estes os possam preencher (ou os profissionais de saúde). Sugere-se que, para além da UPDRS-MDS e escala de *London*, se utilize os questionários PDQ-39 e SF-36. O estudo poderia apresentar mais fontes de informação e poderia chegar a resultados mais fidedignos. Se possível, fornecer questionários para a avaliação económica também, como é o caso do *Health Economics Questionnaire*.

Depois, as avaliações deveriam ser feitas em mais momentos da forma *cross-over* entre momentos de *on* e *off*, isto é, as avaliações antes da cirurgia devem permanecer iguais às destes estudo - pré-*off* e pré-*on* - e as avaliações do pós cirurgia também deveriam ter a componente em *off* e *on*. Assim, seria possível estudar as diferenças que existiam entre as várias combinações dos momentos. Seria possível, também, perceber qual a que teve maiores alterações e, por isso, a que combinação de momentos se verificou uma grande intervenção da cirurgia como tratamento da doença. Ainda dentro desta temática, seria interessante ter mais do que dois momentos de avaliação, ou seja, em vez de se realizar apenas duas avaliações - antes e depois da cirurgia - poder-se-ia fazer uma avaliação antes da cirurgia, seis meses após a cirurgia e um ano após a cirurgia (consoante o tempo disponível poderiam ser realizadas mais avaliações). Estas várias avaliações iriam permitir avaliar gradualmente a evolução provocada pela cirurgia.

Poderia ser criada de uma plataforma virtual para cada hospital/centro de saúde do país onde fosse possível armazenar toda a informação relacionado com os custos que este teve. Desta forma, seria possível aceder de forma rápida e eficiente a este tipo de informação.

BIBLIOGRAFIA

- [1] O. B. Tysnes e A. Storstein, “Epidemiology of Parkinson’s disease”, *Journal of Neural Transmission*, vol. 124, n.º 8, pp. 901–905, 2017. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y.
- [2] M. Karimi e J. Brazier, “Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?”, *Pharmacoeconomics*, vol. 34, n.º 7, pp. 645–649, 2016. DOI: 10.1007/s40273-016-0389-9.
- [3] C. G. Goetz, S. Fahn, P. Martinez-Martin et al., “MDS-UPDRS: The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale”, *International Parkinson and Movement Disorder Society*, vol. 1, 2008. URL: https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/MDS-UPDRS_English_FINAL_Updated_August2019.pdf.
- [4] R. H. Harwood, A. Rogers, E. Dickinson e S. Ebrahim, “Measuring handicap: the London Handicap Scale, a new outcome measure for chronic disease.”, *Quality in health care : QHC*, vol. 3, n.º 1, pp. 11–16, 1994. DOI: 10.1136/qshc.3.1.11.
- [5] A. J. E. Antunes, “Sistema de monitorização e caracterização dos sintomas da doença de Parkinson”, Dissertação de Mestrado, Departamento de Bioengenharia, Instituto Superior Técnico, Lisboa, 2017, p. 84. URL: <https://fenix.tecnico.ulisboa.pt/downloadFile/563345090415973/Sistema%20de%20monitorizacao%20e%20caracterizacao%20dos%20sintomas%20da%20doenca%20de%20Parkinson.pdf>.
- [6] S. Cernera, M. S. Okun e A. Gunduz, “A review of cognitive outcomes across movement disorder patients undergoing deep brain stimulation”, *Frontiers in Neurology*, vol. 10, n.º May, 2019. DOI: 10.3389/fneur.2019.00419.
- [7] P. Krack, J. Volkmann, G. Tinkhauser e G. Deuschl, “Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy”, *Movement Disorders*, vol. 34, n.º 12, pp. 1795–1810, 2019. DOI: 10.1002/mds.27860.
- [8] A. Shakal, E. Ramadan e W. Fawaz, “Effect of deep brain stimulation on motor and mental status of Parkinson’s disease patients: A preliminary Egyptian study”, *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, vol. 48, n.º 3, pp. 257–264, 2011.

- [9] S. von Campenhausen, Y. Winter, A. Rodrigues e Silva et al., “Costs of illness and care in Parkinson’s Disease: An evaluation in six countries”, *European Neuropsychopharmacology*, vol. 21, n.º 2, pp. 180–191, 2011. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.08.002.
- [10] H. C. Cheng, C. M. Ulane e R. E. Burke, “Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons”, *Annals of Neurology*, vol. 67, n.º 6, pp. 715–725, 2010. DOI: 10.1002/ana.21995.
- [11] F. Agnesi, M. D. Johnson e J. L. Vitek, “Deep brain stimulation: How does it work?”, *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 116, n.º March, pp. 39–54, 2013. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00004-8.
- [12] A. Parent, F. Sato, Y. Wu, J. Gauthier, M. Lévesque e M. Parent, “Organization of the basal ganglia: The importance of axonal collateralization”, *Trends in Neurosciences*, vol. 23, n.º 10 SUPPL. Pp. 20–27, 2000. DOI: 10.1016/S1471-1931(00)00022-7.
- [13] H. A. Teive, “Tremores”, *Revista Brasileira de Medicina*, vol. 68, n.º 10, pp. 288–293, 2011.
- [14] Medtronic, *Informações sobre a doença de Parkinson: distúrbio neurológico dos movimentos*, 2020. URL: <https://www.medtronic.com/br-pt/your-health/conditions/parkinsons-disease.html> (acedido em 06/03/2020).
- [15] C. G. Goetz, W. Poewe, B. Dubois et al., “Escala unificada de avaliação da Doença de Parkinson”, *International Parkinson and Movement Disorder Society*, pp. 1–32, 2008. URL: http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDS-UPDRS{_}Portuguese{_}Official{_}Translation{_}FINAL.pdf.
- [16] International Parkinson and Movement Disorder Society, “Escala Unificada para Avaliação de Discinesias (UDysRS)”, vol. 1, pp. 1–16, 2016.
- [17] E. Reis Barbosa, “Tratamento Da Doença De Parkinson”, *Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica*, vol. 14, n.º 11-12, pp. 378–382, 1985. URL: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/1999/RN0701/PagesfromRN0701-2.pdf>.
- [18] M. A. Algarni e A. J. Stoessl, “The role of biomarkers and imaging in Parkinson’s disease”, *Expert Review Neurotherapeutics*, vol. 16, n.º 2, pp. 187–203, 2016. DOI: 10.1586/14737175.2016.1135056.
- [19] C. G. Goetz, B. C. Tilley, S. R. Shaftman et al., “Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results”, *Movement Disorders*, vol. 23, n.º 15, pp. 2129–2170, 2008. DOI: 10.1002/mds.22340.

- [20] G. Deuschl, H. S. Paul Krack, Jens Volkmann, A. D. Kai Bötzel, Christine Daniels et al., “A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease”, *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*, vol. 2008, n.º 9, pp. 73–75, 2008. DOI: 10.1016/s0513-5117(08)79038-0.
- [21] A. M. Lozano, J. Dostrovsky, R. Chen e P. Ashby, “Deep brain stimulation for Parkinson’s disease: Disrupting the disruption”, *Lancet Neurology*, vol. 1, n.º 4, pp. 225–231, 2002. DOI: 10.1016/S1474-4422(02)00101-1.
- [22] A. Gonçalves Ferreira, “Estimulação cerebral profunda: Nova fronteira no tratamento das doenças do sistema nervoso central”, *Acta Medica Portuguesa*, vol. 27, n.º 5, pp. 641–648, 2014. DOI: 10.20344/amp.5316.
- [23] J. E. Ahlskog e M. D. Muentner, “Frequency of Levodopa-Related Dyskinesias and Motor fluctuations”, *Movement Disorders*, vol. 16, n.º 3, pp. 448–458, 2001.
- [24] A. Quattrone, M. Zappia, U. Aguglia et al., “The subacute levodopa test for evaluating long-duration response in parkinson’s disease”, *Annals of Neurology*, vol. 38, n.º 3, pp. 389–395, 1995. DOI: 10.1002/ana.410380308.
- [25] W. M. Schuepbach, L. Tonder, A. Schnitzler et al., “Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early parkinson disease”, *Neurology*, vol. 92, n.º 10, V. Czernecki, H. Hesekamp et al., eds., e1109–e1120, 2019. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007037.
- [26] Gabinete de Comunicação e Relações Públicas do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, “Dentro do Cérebro, Serviço de Neurologia”, *Revista Informativa do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte*, vol. 5, p. 15, 2018.
- [27] Medtronic, *Tremor essencial sua saúde: Sobre a Terapia*, 2020. URL: <https://www.medtronic.com/br-pt/your-health/treatments-therapies/essential-tremor/therapy.html> (acedido em 18/03/2020).
- [28] Medtronic., *Activa SC Neurostimulator Deep Brain Stimulation*, 2020. URL: <https://www.medtronic.com/se-sv/healthcare-professionals/products/neurological/deep-brain-stimulation-systems/activa-sc.html> (acedido em 18/03/2020).
- [29] F. Naves, *Parkinson. Controlar a doença com dois elétrodos no cérebro*, 2020. URL: <https://www.dn.pt/sociedade/parkinson-controlar-a-doenca-com-dois-eletrodos-no-cerebro-9248843.html> (acedido em 18/03/2020).
- [30] A. Gonçalves Ferreira, “Estimulação cerebral profunda: Nova fronteira no tratamento das doenças do sistema nervoso central”, *Acta Medica Portuguesa*, vol. 27, n.º 5, pp. 641–648, 2014. DOI: 10.20344/amp.5316.
- [31] A. L. Benabid, “Deep brain stimulation for Parkinson’s disease”, *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 13, n.º 6, pp. 696–706, 2003. DOI: 10.1016/j.conb.2003.11.001.

- [32] Medtronic, *Neurosurgery Planning*, 2020. URL: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/neurological/surgical-navigation-systems/stealthstation/cranial-neurosurgery-planning.html> (acedido em 19/03/2020).
- [33] M. S. F. Tiago, F. O. Almeida, L. S. Santos e R. J. B. Veronezi, "Instrumentos de avaliação de qualidade de vida na doença de Parkinson", *Revista Neurociências*, vol. 18, n.º 4, pp. 538–543, 2001. DOI: 10.34024/rnc.2010.v18.8437.
- [34] M. P. B. de Mello e A. C. G. Botelho, "Correlação das escalas de avaliação utilizadas na doença de Parkinson com aplicabilidade na fisioterapia", *Fisioterapia em Movimento*, vol. 23, n.º 1, pp. 121–127, 2010. DOI: 10.1590/s0103-51502010000100012.
- [35] I. B. Nadel, "The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations", *Ezra Pound in Context*, vol. 18, n.º 7, pp. 159–168, 2012. DOI: 10.1017/CB09780511777486.018.
- [36] R. A. S. Rodrigues Pinto, V. Borges, P. M. C. Aguiar, F. A. Ferraz, M. K. I. Hisatugo e H. B. Ferraz, "Avaliação das atividades da vida diária dos pacientes com doença de Parkinson submetidos a cirurgia estereotáxica", *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 60, n.º 2 B, pp. 435–441, 2002. DOI: 10.1590/s0004-282x2002000300018.
- [37] C. G. Goetz, W. Poewe, O. Rascol et al., "Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations", *Movement Disorders*, vol. 19, n.º 9, pp. 1020–1028, 2004. DOI: 10.1002/mds.20213.
- [38] V. Peto, C. Jenkinson e R. Fitzpatrick, "PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's Disease quality of life questionnaire and its associated measures", *Journal of Neurology*, vol. 245, n.º 1, S10–S14, 1998. DOI: 10.1007/p100007730.
- [39] M. C. Cohen, "Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia.", *Medicine, Science and the Law*, vol. 52, n.º 1, p. 59, 2012. DOI: 10.1258/msl.2011.010219.
- [40] ICHOM, *International Consortium for Health Outcomes Measurement - The Standard Set - Parkinson's Disease*. URL: <https://www.ichom.org/portfolio/parkinsons-disease/> (acedido em 19/12/2019).
- [41] Fundação Francisco Manuel dos Santos, *PORDATA - Despesa corrente em cuidados de saúde*, 2020. URL: <https://www.pordata.pt/Portugal/Despesa+corrente+em+cuidados+de+saude-3010> (acedido em 17/10/2020).
- [42] M. Drummond, "Funding processes for new vaccines: The need for greater understanding of the economic issues", *Journal of Public Health*, vol. 16, n.º 4, pp. 261–265, 2008. DOI: 10.1007/s10389-008-0199-4.

- [43] E. A. Spottke, J. Volkmann, D. Lorenz et al., "Evaluation of healthcare utilization and health status of patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus", *Journal of Neurology*, vol. 249, n.º 6, pp. 759–766, 2002. DOI: 10.1007/s00415-002-0711-7.
- [44] F. Valldeoriola, O. Morsi, E. Tolosa, J. Rumià, M. J. Martí e P. Martínez-Martín, "Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease", *Movement Disorders*, vol. 22, n.º 15, pp. 2183–2191, 2007. DOI: 10.1002/mds.21652.
- [45] M. F. Drummond, B. O'Brien, G. L. Stoddart e G. W. Torrance, "Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Second Edition", *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 14, n.º 3, p. 243, 1998. DOI: 10.1016/S0749-3797(97)00069-X.
- [46] D. F. Heitjan e S. Basu, "Distinguishing "Missing at Random" and "Missing Completely at Random"", *The American Statistician*, vol. 50, n.º 3, pp. 207–213, 1996.
- [47] K. Bhaskaran e L. Smeeth, "What is the difference between missing completely at random and missing at random?", *International Journal of Epidemiology*, vol. 43, n.º 4, pp. 1336–1339, 2014. DOI: 10.1093/ije/dyu080.
- [48] G. E. Batista e M. C. Monard, "An analysis of four missing data treatment methods for supervised learning", *Applied Artificial Intelligence*, vol. 17, n.º 5-6, pp. 519–533, 2003. DOI: 10.1080/713827181.
- [49] M. E. G. Martins, "Introdução à Probabilidade e à Estatística com complementos de excel", *Departamento de Estatística e Investigação Operacional da FCUL - Sociedade Portuguesa de Estatística*, p. 333, 2005. URL: <http://arquivoscolar.org/bitstream/arquivo-e/97/1/IPE%202005.pdf>.
- [50] R. Cação, *Testes parametricos e não parametricos*, 2017. URL: <https://pt.slideshare.net/rosariocacao/testes-parametricos-e-nao-parametricos-3396639> (acedido em 30/03/2020).
- [51] R. G. van den Berg, *SPSS Kolmogorov-Smirnov Test for Normality*, 2018. URL: <https://www.spss-tutorials.com/spss-kolmogorov-smirnov-test-for-normality/> (acedido em 30/03/2020).
- [52] F. A. Pino, "A questão da normalidade: uma revisão", *Rev. de Economia Agrícola*, vol. 61, n.º 2, pp. 17–33, 2014.
- [53] Z. Hanusz, J. Tarasinska e W. Zielinski, "Shapiro-Wilk Test with Known Mean", *Revstat - Statistical Journal*, vol. 14, n.º 1, pp. 89–100, 2016.
- [54] N. Abbasi, "Shapiro-Wilk test in evaluation of asymptotic distribution on estimators of measure of kurtosis and skew", *International Mathematical Forum*, vol. 8, n.º 12, pp. 573–576, 2013. DOI: 10.12988/imf.2013.13058.

- [55] Public Health Action Support Team (PHAST), *Parametric and Non-parametric tests for comparing two or more groups*, 2020. URL: <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1b-statistical-methods/parametric-nonparametric-tests> (acedido em 31/03/2020).
- [56] T. J. Cleophas e A. H. Zwinderman, *SPSS for Starters and 2nd Levelers*, 2^a ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2016, p. 375. DOI: 10.1007/978-3-319-20600-4.
- [57] D. G. Pereira, A. Afonso e F. M. Medeiros, “Overview of Friedmans Test and Post-hoc Analysis”, *Communications in Statistics: Simulation and Computation*, vol. 44, n.º 10, pp. 2636–2653, 2015. DOI: 10.1080/03610918.2014.931971.
- [58] A. Kaur e R. Kumar, “Comparative Analysis of Parametric and Non-Parametric Tests”, *Journal of Computer and Mathematical Sciences*, vol. 6, n.º 6, pp. 336–342, 2015. URL: www.compmath-journal.org.
- [59] I. F. Alves, *Teste de Wilcoxon Teste-t para amostras emparelhadas*, Lisboa. URL: https://moodle-arquivo.ciencias.ulisboa.pt/1314/pluginfile.php/81453/mod{_}resource/content/0/MNP{_}97{_}109.pdf (acedido em 31/03/2020).
- [60] Machine Learning Mastery, *A Gentle Introduction to the Bootstrap Method*, 2020. URL: <https://machinelearningmastery.com/a-gentle-introduction-to-the-bootstrap-method/> (acedido em 15/05/2020).
- [61] J. Frost, *Introduction to Bootstrapping in Statistics with an Example - Statistics By Jim*, 2020. URL: <https://statisticsbyjim.com/hypothesis-testing/bootstrapping/> (acedido em 15/05/2020).
- [62] J.-L. Jiang, S.-Y. Chen e S.-T. Tsai, “Quality of life in patients with Parkinson’s disease after subthalamic stimulation: An observational cohort study for outcome prediction”, *Tzu Chi Medical Journal*, vol. 31, n.º 2, p. 107, 2019. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_92_18.
- [63] J. L. Jiang, S. Y. Chen, T. C. Hsieh, C. W. Lee, S. H. Lin e S. T. Tsai, “Different effectiveness of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson’s disease: A comparative cohort study at 1 year and 5 years”, *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 114, n.º 9, pp. 835–841, 2015. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.09.006.
- [64] T. R. Varma, S. H. Fox, P. R. Eldridge et al., “Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: Effectiveness in advanced Parkinson’s disease patients previously reliant on apomorphine”, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 74, n.º 2, pp. 170–174, 2003. DOI: 10.1136/jnnp.74.2.170.
- [65] K. L. Chou, J. L. Taylor e P. G. Patil, “The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease”, *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 19, n.º 11, pp. 966–969, 2013. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.06.010.

- [66] M. J. Hammer, S. M. Barlow, K. E. Lyons e R. Pahwa, “Subthalamic nucleus deep brain stimulation changes velopharyngeal control in Parkinson’s disease”, *Journal of Communication Disorders*, vol. 44, n.º 1, pp. 37–48, 2011. DOI: 10.1016/j.jcomdis.2010.07.001.
- [67] P. Piboolnarak, A. E. Lang, A. M. Lozano et al., “Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson’s disease”, *Movement Disorders*, vol. 22, n.º 7, pp. 990–997, 2007. DOI: 10.1002/mds.21482.
- [68] A. Rabie, L. V. Metman, M. Fakhry, A. Y. E. Eassa, W. Fouad, A. Shakal e K. V. Slavin, “Improvement of advanced Parkinson’s disease manifestations with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A single institution experience”, *Brain Sciences*, vol. 6, n.º 4, pp. 1–22, 2016. DOI: 10.3390/brainsci6040058.
- [69] V. Fraix, J. L. Houeto, C. Lagrange et al., “Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 77, n.º 4, pp. 443–449, 2006. DOI: 10.1136/jnnp.2005.077677.
- [70] W. Meissner, D. Schreiter, J. Volkmann et al., “Deep brain stimulation in late stage Parkinson’s disease: A retrospective cost analysis in Germany”, *Journal of Neurology*, vol. 252, n.º 2, pp. 218–223, 2005. DOI: 10.1007/s00415-005-0640-3.
- [71] P. David Charles, B. B. Padaliya, W. J. Newman et al., “Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reduces antiparkinsonian medication costs”, *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 10, n.º 8, pp. 475–479, 2004. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2004.05.006.
- [72] S. Bohingamu Mudiyansele, J. J. Watts, J. Abimanyi-Ochom, L. Lane, A. T. Murphy, M. E. Morris e R. Iansek, “Cost of Living with Parkinson’s Disease over 12 Months in Australia: A Prospective Cohort Study”, *Parkinson’s Disease*, vol. 2017, 2017. DOI: 10.1155/2017/5932675.
- [73] J. P. Reese, Y. Winter, M. M. Rosa et al., “Estudio de cohortes sobre la carga socioeconómica de la enfermedad de Parkinson en Portugal”, *Revista de Neurología*, vol. 52, n.º 05, p. 264, 2011. DOI: 10.33588/rn.5205.2010492.
- [74] Decreto-Lei no 173/2018 de 07 de Setembro, “Saúde”, *Diário da República - Série I*, n.º 173, pp. 4497–4706, 2018. DOI: <https://data.dre.pt/eli/port/254/2018/09/07/p/dre/pt/html>.
- [75] Caixa Geral e Grandes Empresas, “Remuneração bruta mensal média por trabalhador (Segurança Social e Caixa Geral de Aposentações – Informação trabalhada pelo INE) Dezembro de 2019 A remuneração bruta mensal média aumentou 2,4 % no 4.º trimestre de 2019 para 1 418 Euros”, n.º 4, pp. 1–16, 2020.

- [76] P. Martínez-Martín, C. Rodríguez-Blázquez, M. Alvarez et al., “Parkinson’s disease severity levels and MDS-Unified Parkinson’s Disease Rating Scale”, *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 21, n.º 1, pp. 50–54, 2015. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.026.



FOLHETO INFORMATIVO E CONSENTIMENTO INFORMADO

Na Figura A.1 é possível observar a primeira página do Folheto Informativo, onde é explicado ao doente o propósito do estudo, qual o procedimento a seguir, informações para o participante do estudo, como interrupção no estudo e confidencialidade assegurada pelo investigador.

Na Figura A.2 é apresentada a última página do Folheto Informativo, em que é exposto mais algumas informações para o participante, nomeadamente benefícios e riscos associados à participação no estudo, participação e desistência, novas instruções e identificação dos investigadores.

Na Figura A.3 é apresentado o Consentimento Informado dado aos doentes, onde os mesmos se comprometem a participar no estudo e o investigador se compromete a cumprir tudo o que foi expresso no Folheto Informativo.

Folheto Informativo

Estudo e análise de indicadores de Qualidade de Vida com doença de Parkinson sujeitos a estimulação cerebral profunda.

O presente estudo tem como investigador principal o Professor Doutor Mário Miguel Rosa e conta com a participação do Doutor Miguel Coelho, da Doutora Leonor Correia Guedes e da Doutora Daniela Silva, pertencentes ao Centro Hospitalar Lisboa Norte. Aconselha-se a que leiam cuidadosamente a informação a seguir mencionada e que se surgir alguma questão a coloquem antes de participar no estudo.

Objetivos do estudo:

O estudo visa compreender e estudar indicadores de eficácia terapêutica e de custos na doença de Parkinson. Trata-se de um estudo retrospectivo, em que os indicadores são recolhidos a partir de escalas *standard*, nomeadamente escala UPDRS e escala de London. Potencialmente, pretende-se estudar como melhor os processos hospitalares inerentes a todo o processo.

Procedimento:

De forma a responder aos questionários da UPDRS e London, pedimos a sua colaboração. Terá de dar resposta a questões relacionadas com a sua qualidade de vida após o tratamento cirúrgico. Estas questões estão relacionadas com a parte motora (mobilidade, independência física...), com a parte social e com a parte cognitiva. Se o entender, pode pedir alguns momentos antes de dar a resposta.

Interrupção da sua participação pelo investigador:

Se o investigador entender que a sua participação no estudo tem de ser interrompida, terá o direito de o fazer. A interrupção pode acontecer se se entender que não tem as características necessárias para o estudo, se se põe em causa alguma questão de segurança ou por outra razão que o investigador entender ser válida. Importa mencionar que será sempre informado se tal acontecer.

Privacidade e Confidencialidade:

Os dados extraídos serão pseudoanonimizados com atribuição de uma chave de correspondência aos dados previamente colhidos. O doente individual não será identificável ou identificado na base do estudo. Os únicos que terão acesso à informação são os investigadores. A informação poderá ser partilhada com outros se assim o

Figura A.1: Primeira página do Folheto Informativo.

entender e se assinar um consentimento escrito para que tal aconteça. No que diz respeito à exposição do estudo, em artigos, conferências ou apresentações, não irá estar contida informação que possa identificá-lo.

Benefícios previstos do projeto de investigação e risco:

Não aplicável diretamente, uma vez que se trata de um estudo sem intervenção. Os doentes só indiretamente poderão beneficiar por participar no estudo e ter fornecidos os dados.

Participação e desistência:

A aceitação, ou não, em participar no estudo depende apenas de si, será uma tomada de ação voluntária que não vai implicar alterações na relação com os investigadores. Uma vez aceite a participação no estudo, se por motivos justificáveis, decidir prosseguir com a desistência do estudo, poderá fazê-lo.

Novos dados/novas informações:

Durante o estudo poderá surgir informação ou dados novos que impliquem alterações ao nível da aplicação do protocolo experimental ou ao nível de segurança e risco do paciente, o que implica um novo pedido de consentimento informada.

Identificação dos investigadores:

Caso surja algum alguma dúvida ou questão poderá sempre contactar algum dos investigadores ou enviar um email para c.silvestre@campus.fct.unl.pt.

Doutor Mário Rosa

Doutor Miguel Coelho

Doutora Leonor Correia Guedes

Doutora Daniela Silva

Figura A.2: Segunda e última página do Folheto Informativo.

Consentimento Informado

O presente estudo tem como objetivo analisar e estudar indicadores de eficácia terapêutica e de custos na doença de Parkinson. Será necessário recolher este tipo de informação nas etapas terapêuticas inerentes ao processo. Em termos de amostra de estudo, este será apenas aplicado a doentes submetidos à terapia de Estimulação Cerebral Profunda.

O estudo baseia-se no preenchimento de questionários que avaliam o estágio da doença. Estes questionários são fornecidos pelo investigador e terá o seu apoio para o seu preenchimento.

A realização do estudo será feita durante as consultas de acompanhamento, que são executadas no âmbito dos cuidados médico que são necessários prestar ao doente. Estima-se que não será necessário tempo adicional, quer por parte dos cuidadores de serviço que pelo pessoal auxiliar. Referir que os entrevistadores e restantes profissionais de saúde estão sujeitos ao segredo médico. Os dados recolhidos serão pseudoanonimizados.

A sua participação neste estudo é voluntária e não existem riscos ou custos associados. A possibilidade de desistência do estudo está sempre presente, sendo que tal não acarreta qualquer penalização. Poderá ser esclarecida alguma questão adicional via email: c.silvestre@campus.fct.unl.pt

O estudo foi-me explicado, compreendi que a minha participação é voluntária e que sou livre de não continuar a mesma sem qualquer prejuízo. Também me foi explicado que há confidencialidade no que diz respeito aos dados pessoais. Após ter lido e compreendido a informação anteriormente mencionada, declaro que aceito participar neste estudo.

O participante,

data

O investigador que conduziu a discussão do consentimento informado

Data

Figura A.3: Consentimento Informado.

INFORMAÇÃO SUPLEMENTAR SOBRE UPDRS-MDS

A UPDRS-MDS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* - foi desenvolvida no sentido de se avaliar alguns aspetos motores e não motores em doentes parkinsonianos [19]. Este questionário está dividido em quatro partes.

A primeira parte, que foca os aspetos não motores da vida diária, tem as questões relacionadas com:

- 1.1 Disfunção Cognitiva (alteração das funções motoras, incluindo lentidão cognitiva ou alteração do raciocínio);
- 1.2 Alucinações e psicose;
- 1.3 Humor depressivo;
- 1.4 Ansiedade (nervosismo ou tensão);
- 1.5 Apatia;
- 1.6 Aspetos da síndrome de desregulação dopaminérgica (se o doente teve algum desejo extremamente forte e difícil de controlar);
- 1.7 Problemas do sono (durante a noite);
- 1.8 Sonolência diurna;
- 1.9 Dor e outras sensações (por exemplo, sensação de ardor ou formigueiro);
- 1.10 Problemas urinários (problemas na retenção de urina);
- 1.11 Problemas de obstipação intestinal;
- 1.12 Tonturas ao se levantar;
- 1.13 Fadiga (não é por estar com sono ou triste).

A parte II está relacionada com a parte motora da vida diária e como é que doente acha que se encontra nas diversas situações questionadas. Ou seja, o doente tem de dar a sua perceção de como se encontra sobre:

- 2.1 Fala (o doente considera, ou não, que as pessoas não o compreendem);
- 2.2 Saliva e baba (excesso de saliva quando está acordado ou a dormir);

2.3 Mastigação e deglutição;

2.4 Tarefas para comer (perceber se existem problemas em manipular os alimentos ou utilizar talheres);

2.5 Vestir (será que o doente tem dificuldade em vestir-se ou será que é necessária ajuda);

2.6 Higiene (questão relacionada com a necessidade, ou não, de ajuda para tomar banho, escovar os dentes ou outra tarefa de higiene pessoal);

2.7 Escrita (escrita irregular ou palavras ilegíveis);

2.8 Passatempos e outras atividades (dificuldade em praticar o que gosta de fazer);

2.9 Virar-se na cama;

2.10 Tremor;

2.11 Sair da cama, do carro ou de uma cadeira baixa;

2.12 Marcha e equilíbrio;

2.13 Bloqueio na marcha.

A parte III é aquela onde se faz a avaliação motora. Nesta parte, é responsabilidade do avaliador dar resposta às seguintes questões:

3.1 Fala (o investigador deve perceber se a fala é espontânea, como é a dicção e volume e se é de fácil compreensão);

3.2 Expressão facial (face inexpressiva ou diminuição do piscar dos olhos);

3.3 Rigidez (avaliada com movimentos passivos lentos das grandes articulações – pescoço, membros inferiores e superiores - com o doente na posição relaxada);

3.4 Bater com os dedos da mão (fazer a pinça e perceber se o ritmo é regular, se há lentidão ou interrupções);

3.5 Movimentos das mãos (fechar a mão com força e repetir, pelo menos, 10 vezes para perceber o ritmo);

3.6 Movimentos de pronação-supinação das mãos (virar a mão para cima e para baixo com o braço estendido para a frente);

3.7 Bater dos dedos dos pés (o calcanhar deve estar firme no chão e a ponta do pé deve bater no chão por forma a se avaliar o ritmo – velocidade, amplitude, hesitações ou interrupções);

3.8 Agilidade das pernas (numa posição sentada e confortável o doente deve levantar e bater com o pé no chão para se avaliar o ritmo do movimento);

3.9 Levantar-se da cadeira;

3.10 Marcha (perceber o comportamento da marcha em geral);

3.11 Bloqueio na marcha (*freezing*);

3.12 Estabilidade postural (teste da retropulsão);

3.13 Postura (avaliada na posição ereta após o levantamento da cadeira);

3.14 Espontaneidade global do movimento (bradicinesia corporal);

3.15 Tremor postural das mãos;

3.16 Tremor cinético das mãos (manobra dedo-nariz, o doente começa com o braço estendido e deve levar a ponta do dedo à ponta do nariz de forma a avaliar a amplitude do tremor);

3.17 Amplitude do tremor de repouso (pode ser avaliado mesmo quando o doente está calmamente sentado).

A parte IV está relacionada com as complicações motoras que podem surgir, como discinesias ou distonia:

4.1 Tempo com discinesias (deve ser feito um cálculo aproximado da percentagem do dia com discinesias);

4.2 Impacto funcional das discinesias (influência das discinesias nas atividades da vida diária);

4.3 Tempo em *off* (quanto tempo é que a medicação não faz efeito);

4.4 Impacto funcional das flutuações;

4.5 Complexidade das flutuações motoras (é previsível para o doente quando ocorrem as flutuações motoras, por exemplo, antes da toma da medicação ou é algo imprevisível);

4.6 Distonia dolorosa em período de *off* (se existem distonias dolorosas e qual a percentagem do período em *off*).



INFORMAÇÃO SUPLEMENTAR SOBRE DADOS EM FALTA

A primeira solução apresentada no Capítulo 2 não seria muito viável, no sentido em que propiciava a diminuição da informação. Neste sentido, foi necessário avaliar a viabilidade da segunda solução. Importa referir que os valores das medianas são diferentes entre cada momento de avaliação e consoante a pergunta da UPDRS-MDS que se está a avaliar, pelo que é necessário estudar o valor da mediana para cada questão em concreto onde existem os MV, antes de se proceder à substituição com o valor da mediana da amostra. Chegou-se à conclusão de que esta seria a solução mais sensata.

Foram feitos histogramas para estabelecer comparações entre os resultados com MV e sem MV. A comparação foi feita para o Total da UPDRS-MDS, Total parte I, Total parte II, Total parte III e para todas as perguntas. Só existiram diferenças em perguntas da parte um e dois da UPDRS-MDS, e consequentemente nos seus Totais, uma vez que era onde se encontravam os MV. Pela observação da Figura C.1 a título de exemplo, percebe-se que a comparação foi feita entre os três momentos de avaliação: pré-cirurgia em modo *off*-medicação, pré-cirurgia em modo *on*-medicação e pós-cirurgia em modo *on*-estimulação. Entre (A) e (B), que são os dados do pré-cirúrgico em modo *off*-medicação, parece não existir uma diferença muito significativa após se ter atribuído o valor da mediana aos MV, e o mesmo se pode dizer entre (C) e (D) que correspondem aos dados pré-cirúrgicos em modo *on*-medicação. Já entre (E) e (F), que são referentes ao momento pós-cirúrgico, não existe nenhuma diferença, uma vez que não há MV. Na realidade, as únicas diferenças surgem nos momentos pré-cirúrgicos em modo *on* e *off* de medicação, tal como podemos ver nos gráficos de comparação (G) e (H), que reúnem a informação dos três gráficos anteriores (para que se perceba visualmente os dados recolhidos). Estes últimos gráficos permitem ajudar a concluir que a diferença entre MV e não ter MV a partir da atribuição da mediana não é significativa, sendo uma boa estratégia a adotar.

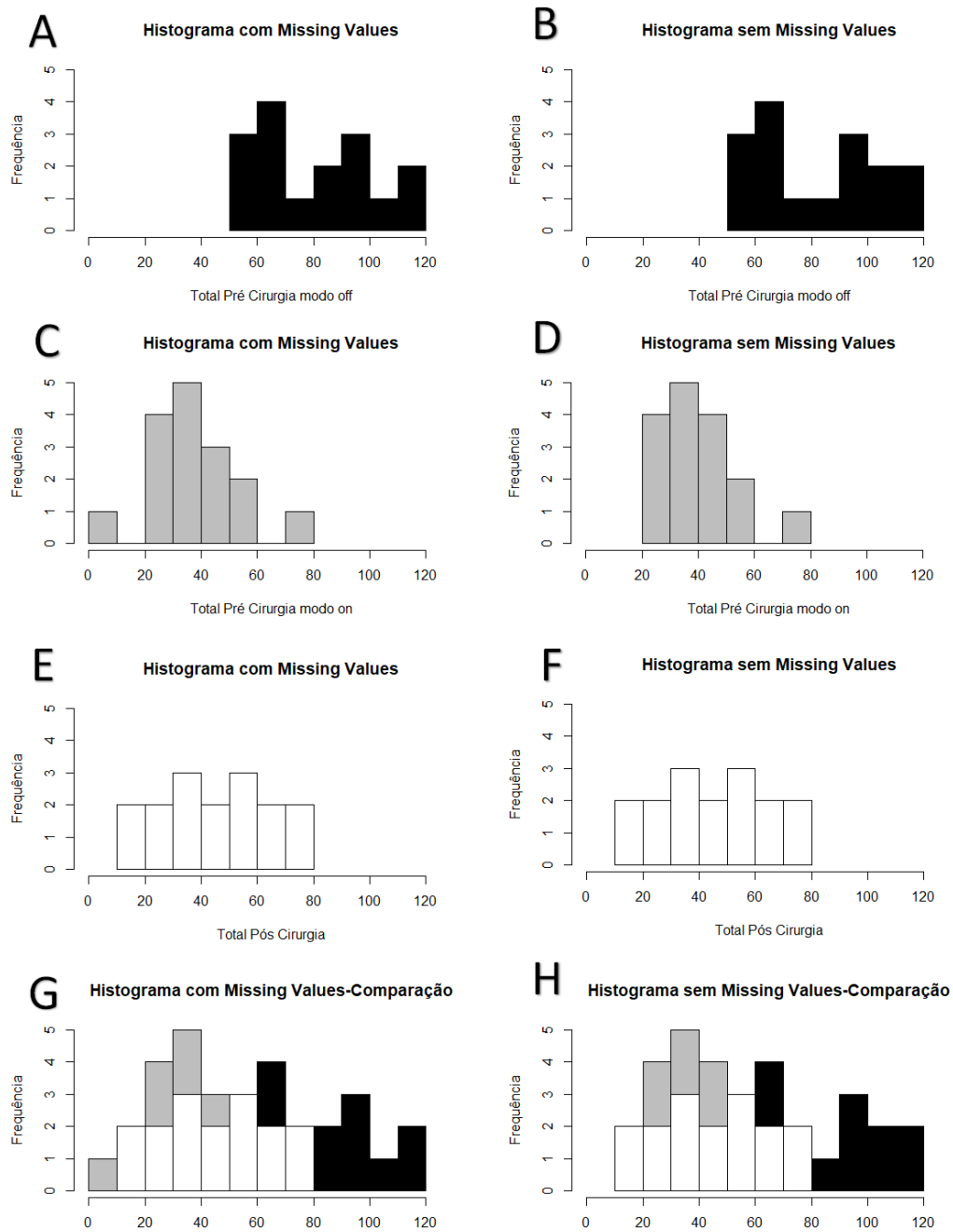


Figura C.1: Histogramas relativos ao Total da UPDRS-MDS, ou seja, soma de todas as partes do questionário. (A), (C) e (E) Histogramas relativos ao Total da UPDRS-MDS antes da cirurgia em modo *off*-medicação, *on*-medicação e depois da cirurgia em modo *on*-estimulação, respetivamente, onde estão presentes os *missing-values*. (B), (D) e (F) Histogramas relativos ao Total da UPDRS-MDS antes da cirurgia em modo *off*-medicação, *on*-medicação e depois da cirurgia em modo *on*-estimulação, respetivamente, em que os valores em falta foram substituídos pelo valor da mediana. (G) e (H) Representação com os histogramas anteriores



INFORMAÇÃO SUPLEMENTAR SOBRE OS RESULTADOS DO PROCESSO DE REAMOSTRAGEM

O estudo de reamostragem foi feito para o Total, Total parte I, Total parte II e Total parte III. Neste secção mostra-se os resultados obtidos para o Total parte I e Total parte II (Tabela D.1).

Tabela D.1: Percentagens de valores de p -values inferiores a 0.05 para o teste de Wilcoxon para o Total parte I e Total parte II entre os 3 diferentes momentos de avaliação. *Wilcoxon* 1 e 2 consiste na aplicação do teste aos momentos pré-cirúrgicos modo *off* e *on*, *Wilcoxon* 1 e 3 entre o momento pré-cirúrgico modo *off* e pós-cirúrgico e *Wilcoxon* 2 e 3 a aplicação do teste aos momentos pré-cirúrgico modo *on* e pós-cirúrgico.

	Total parte I	Total parte II
<i>Wilcoxon</i> 1 e 2	99.3%	100%
<i>Wilcoxon</i> 1 e 3	38%	94.32%
<i>Wilcoxon</i> 2 e 3	5.7%	4.7%

Para o Total parte I, quando se aplicou o teste de *Wilcoxon* para as amostras entre ao antes da cirurgia em modo *off* e *on*, foi possível obter 99.3% dos p -values abaixo do nível de significância incluindo o p -value do teste aplicado à amostra original nos mesmos momentos, tal como podemos ver em (A) na Figura D.1, pelo que se pode concluir que há diferenças significativas na parte I da UPDRS-MDS quando o doente está em medicação *on*, de um modo geral. Por outro lado, parecem não existir diferenças significativas entre o antes da cirurgia em modo *off* e depois da cirurgia para o Total parte I, tal como se pode ver em (B) na Figura D.1, na medida em que apenas 38% dos p -values se encontram abaixo do nível de significância, até o p -value da amostra original é superior a este valor. Também quando se compara o antes da cirurgia em *on* e depois da cirurgia das amostras se obtém que as diferenças não são significativas, sendo que só 5.7% dos p -values são abaixo de 0.05

APÊNDICE D. INFORMAÇÃO SUPLEMENTAR SOBRE OS RESULTADOS DO PROCESSO DE REAMOSTRAGEM

e também neste caso se verifica que o p -value da amostra original é superior a 0.05, tal como é exposto em (C) da Figura D.1.

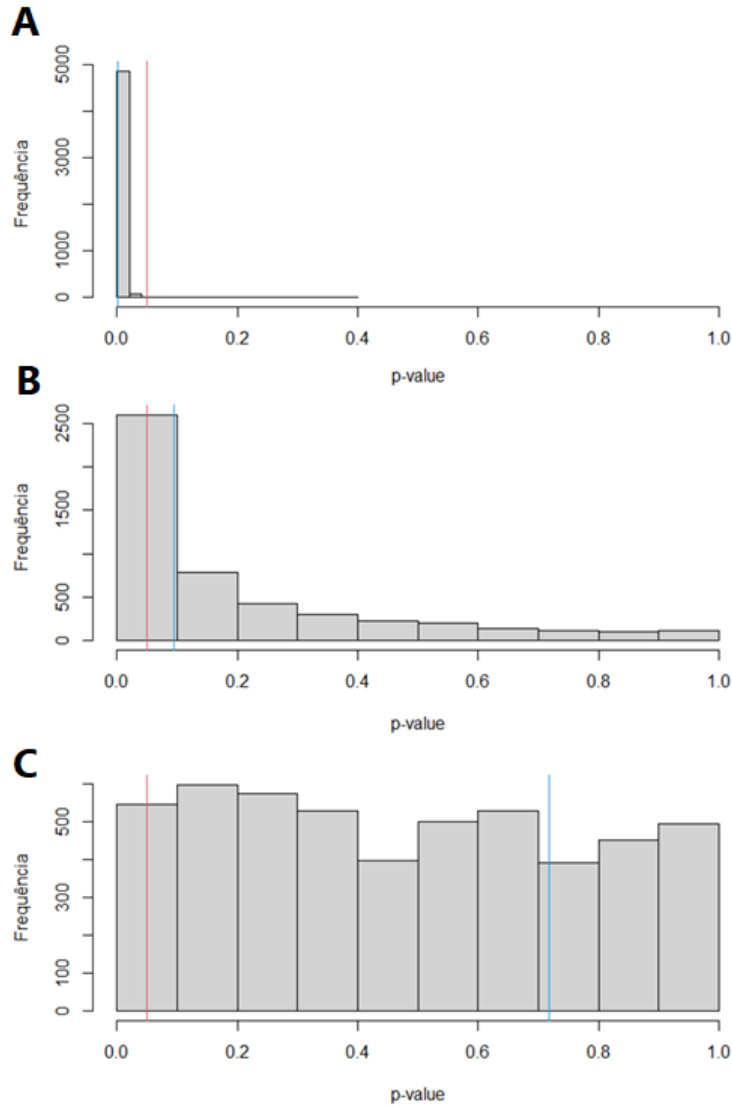


Figura D.1: **Histogramas com p -values resultantes da aplicação do teste de Wilcoxon para o Total I.** (A) Histograma com os p -values relativos à aplicação do teste de Wilcoxon aos momentos pré-cirúrgicos *off* e *on* a todas as amostras geradas do Total da parte I da UPDRS-MDS. (B) Histograma com os p -values originados pela aplicação do teste de Wilcoxon aos momentos pré-cirúrgico em modo *off* e pós-cirúrgico a todas as amostras geradas do Total da parte I da UPDRS-MDS. (C) Histograma com os p -values do teste de Wilcoxon aplicado aos momentos pré-cirúrgico em *on* e pós-cirúrgico a todas as amostras geradas do Total da parte I da UPDRS-MDS. As linhas a vermelho representam o nível de significância $\alpha = 0.05$ e as linhas a azul corresponde ao p -value resultado da aplicação do mesmo teste nos mesmos momentos à amostra original. Importa referir que os gráficos estão em escalas diferentes e não podem ser comparados entre si, uma vez que os valores de p -values são diferentes de avaliação para avaliação.

Para a parte II da UPDRS-MDS, a aplicação do teste de Wilcoxon para os momentos de

avaliação 1 e 2 indicam que 100% dos *p-values*, incluindo o *p-value* da amostra original, se encontram abaixo do nível de significância, pelo que existe uma diferença significativa antes da cirurgia entre a medicação em *off* e *on*, tal como é visível em **(A)** da Figura D.2. Na avaliação dos momentos 1 e 3 os *p-values* parecem indicar uma diferença significativa entre os momentos de uma forma geral, já que 94.32% se encontram abaixo do valor de α tal como o *p-value* da amostra original, como se pode observar em **(B)** da Figura D.2. Por oposição, a comparação entre os momentos 2 e 3 parecem indicar que não há diferenças significativas entre os dois momentos, uma vez que o *p-value* da amostra original se encontra acima do valor de significância e apenas 4.7% dos *p-values* das amostras geradas se encontram abaixo deste valor, tal como é exposto em **(C)** da Figura D.2, sendo que não é possível rejeitar H_0 .

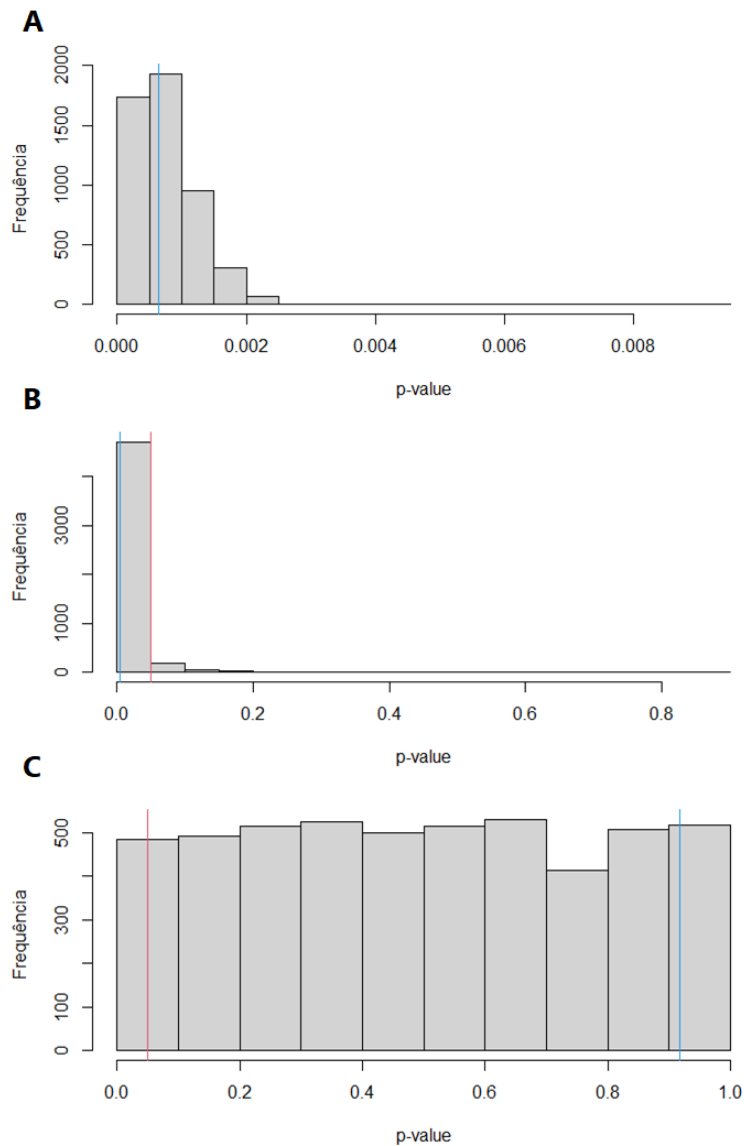


Figura D.2: Histogramas com *p-values* resultantes da aplicação do teste de Wilcoxon para o Total II. (A) Histograma apresenta os valores de *p-values* resultado da aplicação do teste de Wilcoxon antes da cirurgia em modo *off* e *on* para as amostras geradas referentes ao Total da parte II da UPDRS-MDS. (B) Histograma com os *p-values* obtidos com a aplicação do teste de Wilcoxon antes da cirurgia em *off* e depois da cirurgia às amostras geradas referentes ao Total da parte II da UPDRS-MDS. (C) Histograma de *p-values* obtidos pela aplicação do teste de Wilcoxon às amostras geradas antes da cirurgia em modo *on* e depois da cirurgia para o Total da parte II da UPDRS-MDS. As linhas vermelhas representam o valor $\alpha = 0.05$ e as linhas azuis corresponde ao *p-value* resultado da aplicação do mesmo teste nos mesmos momentos à amostra original. Importa referir que os gráficos estão em escalas diferentes e não podem ser comparados entre si, uma vez que os valores de *p-values* são diferentes de avaliação para avaliação.